

THESIS

BONN

1967

BEITRAG ZUR KLINIK UND THERAPIE DER
PURPURA HYPERGLOBULINAEMICA WALDENSTRÖM

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
URSULA WECZEREK

aus
MÖNCHENGLADBACH

BONN 1967

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
SANTA BARBARA, CALIFORNIA

BEITRAG ZUR KLINIK UND THERAPIE DER
PURPURA HYPERGLOBULINAEMICA WALDENSTRÖM

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
URSULA WECZEREK
aus
MÖNCHENGLADBACH

BONN 1967

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Privatdozent Dr. J. R o s s
Korreferent: Professor Dr. A. H e y m e r

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Juli 1967

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Professor Dr. A. H e y m e r

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Inhaltsverzeichnis

Seite

Begriffsbestimmung und Problemstellung	5
Das Krankheitsbild der Purpura hyperglobulinaemica	6
Beschreibung der Symptomatologie	6
Zur Differentialdiagnose der Purpura hyperglobulinaemica	9
Übersicht über bisher veröffentlichte Fälle von Purpura hyperglobulinaemica	13
Abgrenzung idiopathischer Fälle von symptomatischen	27
Alters- und Geschlechtsverteilung	27
Sternalmarkuntersuchungen	29
Leber- und Milzbiopsien	30
Histologische Untersuchungen der Haut	30
Therapie	31
Pathogenese der Purpura hyperglobulinaemica	32
Sjögren-Syndrom und Purpura hyperglobulinaemica	36
Eigene Beobachtungen	37
Fall I, P.Sch.: Klinischer Verlauf	37
Serumeiweißbefunde	39
Therapie mit Cyclophosphamid	42
Chromosomenuntersuchung	47
Bestimmung der γ -Globuline mit Hilfe der Zinksulfatmethode nach KUNKEL	48
Fall II, H.H.: Klinischer Verlauf	52
Serumeiweißbefunde	54
Therapie mit Azothiaprין	56
Diskussion	57
Zusammenfassung	59
Literaturverzeichnis	62



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153520_0182

Begriffsbestimmung und Problemstellung

Unter Purpura versteht man fleckförmige intracutane und subcutane, im allgemeinen bis linsengroße Blutungen, die unter Hinterlassen von hämosiderotischen Pigmentflecken abklingen.

Bei der differentialdiagnostischen Aufklärung des Symptoms Purpura unterschied man bis zum Jahre 1943 folgende Möglichkeiten: erstens Purpuraformen, die durch Thrombocytopenien verursacht werden - sie werden vor allem bei Leukämien und Panmyelopathien beobachtet -, zweitens Purpuraformen, die auf einer zumeist infektiös bedingten Steigerung der Kapillarfragilität beruhen, wie die Purpura rheumatica Schoenlein-Henoch oder die bei verschiedenen Infektionskrankheiten (Typhus, bakterielle Endokarditis, Meningokokkensepsis und einige Virusinfektionen) auftretende Purpura und drittens solche, die durch Störung der Blutzirkulation hervorgerufen werden, wie die Purpura Majocchi-Schamberg.

Nach Einführung der Serumelektrophorese durch TISELIUS (84) 1939 war es das Verdienst von WALDENSTRÖM (86) im Jahre 1943 eine bisher unbekannte Form der Purpura als Krankheitsbild eigener Art herausgearbeitet zu haben, eine Purpura, die sich durch eine exzessive γ -Globulinvermehrung auszeichnet, die nicht mit einer chronisch-entzündlichen Erkrankung oder einer Störung der Blutgerinnung vergesellschaftet ist, und deren Ätiologie unbekannt ist. WALDENSTRÖM bezeichnete das Krankheitsbild als "Purpura hyperglobulinaemica".

In den nächsten Jahren veröffentlichte WALDENSTRÖM (87, 89, 90, 91, 92) weitere Fälle, die alle eine Kombination von chronischer, ungeklärter Purpura und Zunahme des Serumglobulins zeigten und präzisierte dabei das Krankheitsbild. Inzwischen wurde in vielen Ländern kasuistisches Material zusammengetragen. Auch wir hatten Gelegenheit, zwei Patienten mit Purpura hyperglobulinaemica zu beobachten. Die ausführliche Beschreibung erschien uns nicht nur wegen der Seltenheit des Krankheitsbildes, sondern auch wegen des erreichten Therapieerfolges - es gibt in der gesamten Literatur nur vier geheilte Fälle von Purpura hyperglobulinaemica (WALDEN-

STRÖM (89), MÜLLER (60), WEISS u.Mitarb. (97), BIRCH u.Mitarb. (4)) - notwendig.

Das Krankheitsbild der Purpura hyperglobulinaemica

Die Purpura hyperglobulinaemica ist nach WALDENSTRÖM's Auffassung nicht als ein einheitliches, ätiologisch abgrenzbares Krankheitsbild, sondern als ein Syndrom anzusehen. Charakteristisch für die Erkrankung ist der chronische Verlauf über Jahre und Jahrzehnte. WALDENSTRÖM (90, 91), aber auch einige andere Autoren, haben Patienten bislang 10 bis 20 Jahre beobachten können. Daraus ergibt sich zugleich die Prognose, die "quoad vitam gut, quoad sanationem" (WALDENSTRÖM (90)) hingegen ungünstig ist. Betroffen wird vorzugsweise das jüngere bis mittlere Lebensalter, Frauen werden von dem Leiden häufiger befallen als Männer.

Beschreibung der Symptomatologie

Das klinische Hauptsymptom ist die Purpura. Es handelt sich dabei um Blutpunkte von Stecknadelkopf- bis Linsengröße, die nur ausnahmsweise konfluieren. Die Farbe der Petechien ist jenes wenig intensive, auf Druck ablassende oder verschwindende Rot der vasculären Purpura. Die Blutpunkte treten bevorzugt an den unteren Extremitäten auf, von proximal nach distal an Intensität zunehmend. Typisch ist das s c h u b w e i s e Auftreten. Der zeitliche Abstand zwischen den Blutungen kann einige Tage bis mehrere Monate betragen. Der Manifestation eines Purpuraschubes können Juckreiz, Brennen, leichte Schmerzen, rheumatoide Gelenkbeschwerden oder Schwellung der betroffenen Hautgebiete vorausgehen. Das Allgemeinbefinden ist zumeist nicht beeinträchtigt, einige Patienten klagen allerdings über Müdigkeit. Mechanische Belastungen, z.B. langes Stehen, Gehen oder Tragen schwerer Gegenstände, welche Blutungen an den Armen und Beinen zum Ausbruch bringen können,

wirken begünstigend. So beobachteten WILSON u. Mitarb. (98) bei einer Krankenschwester das zusätzliche Auftreten der Purpura (möglicherweise in Zusammenhang mit dem Herunterschütteln der Fieberthermometer). Nach Ansicht von MÜLLER (60) ist für die Auslösung des Purpuraschubes die Muskeltätigkeit wichtiger als statische Momente. Eine Abhängigkeit von Kälteeinwirkungen (NÖDL (61), BLUME u. LIEBESKIND (5)), wie z.B. bei der Kryoglobulinaemie, ist nicht typisch für die Purpura hyperglobulinaemica. Das Rumpel-Leede'sche Phänomen ist fast immer positiv und weist auf eine Permeabilitätsstörung der Blutgefäße hin. Wiederholt sind Venektasien (SCHMENGLER u. ESSER (73)) bzw. Teleangiektasien beschrieben worden. Als Residuen hinterlassen die Purpurablutungen kleine, infolge Hämosiderinablagerung gelb bis braune Pigmentflecken, zu denen sich wieder frische Blutpunkte hinzugesellen können. An anderen Körperstellen, besonders am Stamm, kommen Blutungen nur ganz vereinzelt vor. Die Beteiligung der Schleimhäute (BENDER u. GERLACH (2), KORTING u. BREMM (46), RUVIDIG u. Mitarb. (71), TAYLOR u. BATTLE (83)) stellt eine Ausnahme dar.

Meist läßt die internistische Untersuchung eine Grundkrankheit nicht erkennen. Man könnte dann von einer *i d i o p a t h i s c h e n* Purpura hyperglobulinaemica sprechen, im Gegensatz zur *s y m p t o m a t i s c h e n*, die man bei Lebercirrhose, rheumatischer Arthritis, Tuberkulose, Sjögren-Syndrom, Boeck'schem Sarkoid, Plasmocytom, Raynaud-Syndrom, Lues, Endokarditis, Diabetes mellitus, Mikulicz-Syndrom, schweren gastro-intestinalen Störungen, verschiedenen hämorrhagischen Phänomenen und Acrocyanose findet und die der ersten Definition der Waldenström'schen Purpura als einer primären Hyper- γ -Globulinaemie ohne erkennbare Ursache häufig nicht gerecht wird. Bei beiden Formen wird oft eine Vergrößerung der Milz, seltener der Leber oder der Lymphknoten ohne spezifische Gewebsveränderungen gesehen (s. Seite 13ff).

Das Blutbild weist keine wesentliche Abweichung von der Norm auf. Bei manchen Patienten wird eine normochrome Anämie mäßigen Grades festgestellt. Auch leichte Leukopenien kommen vor. Nie hingegen wird eine Verminderung der Thrombocytenzahl oder eine Veränderung

ihrer Form gefunden. Blutungszeit, Gerinnungszeit und Retraktion des Blutkuchens sind unverändert. Nach KLESPER u. Mitarb. (43) sind die Gerinnungsfaktoren bei der idiopathischen Purpura hyperglobulinaemica trotz erheblicher Dysproteinämien nur wenig gestört. Bei der symptomatischen Purpura hyperglobulinaemica auf dem Boden einer Lebercirrhose waren in einem Fall die Faktoren VII und IX sowie das Prothrombin vermindert, das Serumantithrombin vermehrt und die Thrombinzeit verlängert. Beim zweiten Fall war nur der Faktor V erniedrigt. Pathologische Gerinnungshemmkörper fanden die Autoren nicht. Als diagnostisch bedeutsam ist also festzuhalten, daß die mannigfachen Veränderungen des Blutbildes, die bei hämorrhagischen Diathesen anzutreffen sind, bei der Purpura hyperglobulinaemica vermißt werden. Veränderungen des Sternalmarkes sollen später noch erwähnt werden.

Im Gegensatz zu den cellulären Bestandteilen des Blutes weist das Plasma Veränderungen von solchem Ausmaß auf, daß diese als zweites Kardinalsymptom des Krankheitsbildes angesehen werden müssen und im Hinblick auf die Differentialdiagnose gegenüber den anderen Purpuraformen von ausschlaggebender Bedeutung sind. Ein auffälliger Befund ist die stark beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit mit Werten von 40 bis 110 mm in der ersten Stunde, die auf einer Vermehrung des Bluteiweißgehaltes beruht. Bereits die Bestimmung des Gesamteiweißes im Serum läßt Abweichungen von der Norm erkennen. Meist werden Werte zwischen 8 und 10 g% angegeben, während der normale Proteingehalt des Serums 6,5 bis 8 g% beträgt. Die Elektrophorese zeigt erhebliche Veränderungen in der Zusammensetzung der Proteine. Man findet regelmäßig eine starke Vermehrung der γ -Globulinfraktion mit einer entsprechenden - infolge des einseitig inversen Regulationsmechanismus - (WUHRMANN u. MÄRKI (104)) Hypalbuminaemie. Das Elektrophoresediagramm zeigt in der γ -Fraktion eine breitbasige Kurve mit abgerundeter Spitze, wie wir sie sonst nur bei chronischen Infekten, Kollagenosen, der Lebercirrhose, dem Lymphogranuloma venerum und dem Lupus erythematoses finden, bei denen die γ -Globuline in ihrer Gesamtheit vermehrt sind. Beim Plasmocytom und bei anderen Paraproteinosen, d.h. beim Auftreten eines normalerweise im Serum nicht vorhandenen, dafür

strukturmäßig einheitlichen Eiweißes, entsteht eine schmalbasige und spitze Kurve. Auch auf immunologischem Wege sind bei der Purpura hyperglobulinaemica keine pathologischen Eiweiße gefunden worden. Ebenso ist weder der Gehalt an den hochmolekularen Makroglobulinen erhöht, noch finden sich bei Abkühlung ausfallende Kryoglobuline (s.o.). Eine Spontangelierung des Serums bei Zimmertemperatur wird nicht beobachtet und die Viskosität ist nur entsprechend der erhöhten γ -Globulinkonzentration gesteigert. Die Serumlabilitätsproben fallen stark pathologisch aus.

Zusammengefaßt handelt es sich bei der Purpura hyperglobulinaemica um eine sehr chronisch verlaufende, benigne vasculäre Purpura, die mit einer Dysproteinämie, vor allem einer Vermehrung der heterogenen γ -Globuline einhergeht.

Zur Differentialdiagnose der Purpura hyperglobulinaemica

Differentialdiagnostisch bedeutsam sind alle Krankheiten, bei denen man entweder eine Purpura, eine Hyper- γ -Globulinämie oder beides findet.

Zu Blutaustritten in die Cutis und Subcutis kommt es bei Thrombopenien, Störungen der Blutgerinnung, Änderungen der Kapillarfeistigkeit, sei es hyperergisch-rheumatischer Art oder als Begleiterscheinung verschiedener Infektionskrankheiten. Weiter findet man Hautblutungen bei Arzneimittelallergie, bei manchen Hautkrankheiten wie Ekzem, Psoriasis vulgaris, Lupus vulgaris und Purpura Majocchi-Schamberg und schließlich bei den durch Vitamin C Mangel verursachten Erscheinungen des Skorbut.

Eine Hyper- γ -Globulinämie liegt vor bei: Plasmocytom, Makroglobulinämie, Kryoglobulinämie, Lebercirrhose, Endocarditis lenta, Morbus Besnier-Boeck-Schaumann, Kala-Azar, Lepra, Lymphogranuloma inguinale, chronischem Rheumatismus, Lymphogranulomatose, atypischer aleukämischer Lymphadenose, primärer und sekundärer Amyloidose, Nephrose, Bronchiektasen und chronischen Eiterungen.

Die differentialdiagnostisch verwertbaren Symptome aller dieser

Krankheiten, die mit einer Hyperglobulinämie einhergehen, hier aufzuzählen, scheint nicht notwendig. Besondere Beachtung verdient jedoch die Kryoglobulinämie, die meist mit einer Purpura vergesellschaftet ist, und die Makroglobulinämie, die wegen ihrer Bezeichnung als Morbus Waldenström und ihrer Beschreibung zusammen mit der Purpura hyperglobulinaemica im Jahre 1948 durch WALDENSTRÖM (87) mehrfach Anlaß zu Verwechslung der beiden Krankheitsbilder gegeben hat.

Kryoglobulinämie

LERNER und WATSON (52) führten 1947 den Begriff der Kryoglobulinämie ein, um ein in der Kälte "zu einem Gel erstarrendes" Serum zu kennzeichnen. Kryoglobuline fanden sich bei vielen Krankheiten, besonders dem Plasmocytom, der rheumatischen Arthritis, dem Lupus erythematodes, dem Lymphom, der Sklerodermie und der Lebercirrhose. Insgesamt sind 8 Fälle von essentieller Kryoglobulinämie beschrieben worden, bei denen keine andere zu Grunde liegende Krankheit gefunden wurde (LERNER u. WATSON (52), NÖDL (61), BLUME u. LIEBESKIND (5), GUNZ (29)). Die klinischen Symptome der essentiellen Kryoglobulinämie bestehen in: Purpura der Akren, Blutungen aus Nase und Mund, Retinablutungen, Taubheit, intestinalen Störungen, vasculären Phänomenen unter Einschluß der Raynaud'schen Gangrän und venösen Verschlüssen. Die Purpura tritt meist auf, wenn der Körper niedrigen Temperaturen ausgesetzt war und kann in Gangrän von Fingern und Zehen übergehen. Die Kryoglobuline wandern in der Elektrophorese mit den α -, β - oder γ -Globulinen. Sie sind wasserlöslich, in verdünnter HCl dagegen nicht löslich. Ihr Molekulargewicht und ihre Viskosität ist größer als die der γ -Globuline. Ihre Anwesenheit wird nachgewiesen durch die Bildung eines Serum-Gels bei $+4^{\circ}\text{C}$, oft schon bei $+20^{\circ}\text{C}$. Meist liegt zugleich eine Hyper- γ -Globulinämie vor.

Makroglobulinämie Waldenström

Bei dieser nosologisch dem Plasmocytom nahestehenden, 1942 von WALDENSTRÖM (89) erstmals beschriebenen, lymphoiden Retikulose

sind die klinischen Symptome: Müdigkeit, Dyspnoe, Schleimhautblutungen, geringgradige Lymphadenopathie, diffuse Osteoporose und Hepatosplenomegalie. Meist sind ältere Männer befallen. Der diagnostisch entscheidende Befund ist das im Serum vorhandene Makroglobulin, das ein Eiweiß mit einem Molekulargewicht größer als 1 Million und einer Ultrazentrifugensedimentationsrate von mehr als $S_f 15$ (normal $S_f 4,5$ Albumin und $S_f 7$ Globulin) darstellt. Bei der Makroglobulinämie enthält das Serum über 5 % jener Komponente, die bei $S_f 16$ und mehr sedimentiert. Die Makroglobuline wandern in der Elektrophorese in einem hohen, meist schmalbasigen Gipfel mit dem γ - oder zwischen β - und γ -Globulin. Am Augenhintergrund weisen die meisten Patienten einen "Fundus paraproteinaemicus" auf mit Blutungen und charakteristischen "Wurstketten"venen. Das Sternalmark zeigt eine Gewebsbasophilie und verschiedenartigste Zellformen von normalen bis zu denen einer scheinbaren lymphatischen Leukämie, insgesamt jedoch das Bild einer Panmyelophthase. Die Blutkörperchensenkung ist außerordentlich stark beschleunigt, die Serumlabilitätsproben fallen dementsprechend meist positiv aus. Die positive SIA-Probe (Eintropfen des Serums in destilliertes Wasser und Beobachtung der Stärke der Trübung); entsteht ein sichtbares Euglobulin-Präzipitat, so ist der Test positiv und spricht für eine Vermehrung des Euglobulins (in destilliertem Wasser unlösliches Protein). Die Diagnose der Makroglobulinämie wird mit Hilfe der Ultrazentrifuge und durch die Immunelektrophorese gestellt mit Antimakroglobulinserum vom Kaninchen nach HABICH und HÄSSIG (30).

Besondere Erwähnung im Zusammenhang mit der Purpura hyperglobulinaemia verdient auch die Purpura Schönlein-Henoch, bei der erstmals 1931 eine Erhöhung des Serumglobulins von JÜRGENS (40) beobachtet wurde. Inzwischen sind nahezu zwanzig Fälle veröffentlicht worden, bei denen gleichzeitig eine Hyperglobulinämie vorlag.

SCHÖNLEIN (72) beschrieb das Krankheitsbild im Jahre 1837 in seiner Vorlesung folgendermaßen: "Die Flecken fließen nie zusammen, wie häufig bei Werlhof's Krankheit. Die Kranken haben entweder

schon früher an Rheumatismus gelitten oder es treten gleichzeitig rheumatische Erscheinungen auf, leise, periodisch stechende Schmerzen in den Gelenken (in den Knöcheln, im Knie, selten in Hand- und Achselgelenk)... Die eigentümlichen Flecken der Krankheit erscheinen in der Mehrzahl der Fälle an den Extremitäten, und zwar vorzüglich an den unteren, und hier nur bis an die Knie. Die Flecken sind klein, von der Größe einer Linse, eines Hirsekorns, hellrot, nicht über die Haut erhaben, beim Druck des Fingers verschwindend, sie werden allmählich schmutzigbraun, gelblich, die Haut über dieselben schilfert sich etwas kleieförmig ab, die Eruption erfolgt stoßweise, oft durch einige Wochen.... Prognose: ist sehr günstig,... es treten äußerst leicht Rezidive auf, oft auf die geringste Erkältung".

Die Purpura Schönlein-Henoch wird als anaphylaktoide Purpura bezeichnet, weil ihr vermutlich eine hyperergische (rheumatische) Kapillarreaktion zu Grunde liegt, die sich in einem sensibilisierten Organismus (z.B. gegen Streptokokken) entwickelt. Der Beginn ist oft akut nach einer Infektion (z.B. Tonsillitis), jedoch meist mit einer Latenzzeit von 1 bis 2 Wochen, eingeleitet durch Müdigkeitsgefühl, Kopfschmerzen, leichtes Fieber, Leibschmerzen und rheumatische Gelenkbeschwerden (KEINING, BRAUN-FALCO (42)).

Purpura Majocchi-Schamberg

1895 wurde durch MAJOCCHI eine eigenartige Blutfleckenkrankheit beschrieben, die aus vorwiegend ringförmigen Herden von einigen Millimetern bis Zentimeter n Durchmesser besteht und manchmal generalisiert auftritt. Als gleichartig ist die von SCHAMBERG (1929) beschriebene progressive Pigmentkrankheit der Haut anzusehen, die aber keine ausgesprochene Ringform zeigt.

Die Krankheit kommt hauptsächlich bei Patienten mit Hypertonien, mit vasomotorischen Störungen, mit Aorteninsuffizienz, mit peripherer Engstellung der Gefäße und bei Zuständen mit sekundärer Polyglobulie, also bei zahlreichen Blutzirkulationsstörungen vor. Männer sollen bevorzugt sein. An der Haut entwickeln sich ohne

vorhergehende Hyperämie punktförmige, rosarote Flecken, die Kapillarektasien entsprechen. Darauf folgt das Stadium haemorrhagico-pigmentosum, gekennzeichnet durch stecknadelkopfgroße, manchmal auch größere punktförmige dunkelrote Hautblutungen, die durch Diapedese von Erythrocyten in die Umgebung der Teleangiectasien des ersten Stadiums entstanden sind. Durch Abbau von Blutfarbstoff kommt es zu Braunfärbung und schließlich zur Rückbildung der Herde, teilweise unter Atrophie der Haut. Das Krankheitsbild ist auf das Integument beschränkt und führt nicht zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der physiologischen Funktionen (WOLLHEIM (101)).

Übersicht über bisher veröffentlichte Fälle von Purpura hyperglobulinaemica

Da das gleichzeitige Vorkommen einer Purpura und einer Hyperglobulinaemie nicht genügt, um die Diagnose einer Purpura hyperglobulinaemica zu stellen, sollen hier die bisher in der gesamten erreichbaren Literatur veröffentlichten Fälle dieser Erkrankung kurz aufgeführt werden. Auf fragliche Fälle ist durch entsprechende Anmerkungen hingewiesen. Die Zusammenstellung fußt auf einer 1958 von MÜLLER (60) veröffentlichten Arbeit, der weitere Fälle bis zum heutigen Stand hinzugefügt wurden.

WALDENSTRÖM (86, 87, 88, 89, 90, 91, 93):

1. 54-jährige Frau, typische Purpura seit 1932, Sjögren-Syndrom, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) 54 bis 130 mm in der 1.Stunde, Gesamteiweiß 1944: 8,7 g%, Globuline 4,7 g%.
2. 57-jährige Frau, Purpura seit 1934, Sjögren-Syndrom bei histologisch nachgewiesenem Boeck'schen Sarkoid, BKS 78 bis 124 mm in der 1.Stunde.
3. 28-jährige Frau, Purpura seit 1941, BKS 70 bis 130 mm in der 1.Stunde. 1944: Gesamteiweiß 9,8 g%, γ -Globulin 43 %.
4. 23-jährige Frau, Purpura seit 1947, BKS 45 bis 95 mm in der

1.Stunde. 1947: Gesamteiweiß 9,7 g%, γ -Globulin 41 %.

5. 23-jährige Frau, Purpura und Müdigkeit seit 14 Jahren, BKS 99 bis 138 mm in der 1.Stunde, Leukocyten 9300 - 12600/cmm, 1951: Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Milztumor und Bilirubinanstieg im Blut. Wegen Hypersplenismus Milzexstirpation, Purpura gebessert, BKS unverändert. Milzhistologie: Vermehrung der reticulären Elemente, keine Stauung, keine Hämosiderose.
6. 33-jährige Frau, in Schüben auftretende Purpura mit jeweils gleichzeitigem Anschwellen der Unterschenkel seit 12 Jahren, BKS 90 bis 120 mm in der 1.Stunde, generalisiert kleine, harte, bewegliche Lymphknoten palpabel, Hämoglobin 60 %, Erythrocyten 3,2 Millionen/cmm.
Bei der zweieiigen Zwillingschwester besteht seit 16 Jahren ein Lupus erythematosus disseminatus, BKS um 100 mm/1.Std.
7. 66-jähriger Mann. 1905 Syphilis (WaR nach Behandlung negativ). 1935 Hämatemesis ohne Röntgenbefund, seither BKS um 42 bis 101 mm/1.Std. 1938 Dyspepsie. Operationsdiagnose: inoperables Magencarcinom. Seit 1941 typische Purpura, Magentumor bis heute ungeklärt.

CURTZ (14) (1946):

8. 63-jährige Frau. Seit 1942 Purpuraschübe mit 2- bis 14-tägigem Intervall. BKS seitdem zwischen 45 und 131 mm/1.Std. Einseitige Parotisschwellung, keine Uveitis, Mundwinkelrhagaden, raynaudartiges Syndrom. Probeexcision der Parotis: kein Boeck, Bindegewebszunahme und Plasmazellvermehrung.

HUMERFELT (39) (1947):

9. 58-jährige Frau, seit 9 Jahren typische Purpura, BKS 124 bis 130 mm/1.Std. 1946: Gesamteiweiß 8,4 und 9,1 g%, Globuline 5,2 und 5,4 g%. Ophthalmologisch o.B. Sternalmark o.B.

LINDEBOOM (53) (1948):

10. 76-jähriger Mann, seit 1 Jahr Hämorrhagien an Stamm und Extremitäten, hyperchrome Anämie mit Eosinophilie, keine Retraction des Blutkuchens. Erhöhung der Seroglobuline.
Beurteilung (MÜLLER (60)): Sowohl das klinische Bild als auch die fehlende Blutkuchenretraction schließen die Diagnose einer Purpura hyperglobulinaemia aus.

OBERSTE-LEHN (62), HORSTER (37) (1949/50):

11. 31-jährige Frau, seit 8 Jahren typische Purpura auch an den Unterarmen durch Wärme (Sommer-Wärmeapplikation) gefördert, zeitweise parallel auftretend mit polyarthritischen Schüben.

Leber und Milz vergrößert. 1949: BKS 157 und 159 mm/1.Std. Gesamteiweiß 12,1 und 9,0 g%, γ -Globulin 76 und 54 %. Leberpunktion: Vermehrung der retikulumzelligen Elemente, ebenso im Sternalpunktat. Starke Vakuolisierung der vermehrten Zellen in Kern und Plasma und Eiweißeinschlüsse.

ESSER (70) (1950):

12. 56-jähriger Mann mit Haut- und Schleimhautblutungen bei Plasmocytom.

Beurteilung: Auch beim Plasmocytom können gelegentlich Hautblutungen auftreten, deshalb darf aber noch nicht das gleichzeitige Vorliegen einer Purpura hyperglobulinaemica angenommen werden.

LINKE (54) (1950):

13. 48-jähriger Mann, seit 1944 Purpura der Unterschenkel mit Juckreiz, Schmerzen und Knöchelödem. Seit 1947 nach starker Belastung auch an Unterarmen und Händen. 1948: Gesamteiweiß 7,5 g%, γ -Globulin 2,4 g%. Keine Kältglobuline, keine Gelenkschwellungen. Periarteriitis nodosa histologisch ausgeschlossen.

FRIESE u.LINKE (25) (1950):

14. 58-jährige Frau, seit Jahren Sjögren-Syndrom mit beschleunigter BKS. Seit 1948 Gelenkschmerzen und Unterschenkelpurpura, bis heute rezidivierend.

CLAUSSEN (13) (1952):

15. 58-jähriger Mann, seit 1942 bei Anstrengungen Purpura an den Beinen, z.T. auch an den Armen, mit stärkeren Ödemen bei subfebrilen Temperaturen, Myokardschaden, fraglicher Leberschaden (Leber 3 Querfinger vergrößert), Milztumor, BKS 110/125 mm. 1949: Gesamteiweiß 7,5 g%, γ -Globulin 33,5 %, nach Sanierung einer chronischen Tonsillitis 1952 trotz ausgeprägter Purpura γ -Globulin nur 16,5 %.

Beurteilung: Gegen die Diagnose einer Purpura hyperglobulinaemica spricht die Normalisierung des γ -Globulins bei Persistenz der Purpura und evtl. die subfebrilen Temperaturen.

LATVALHATI u.HALONEN (50) (1952):

16. 48-jährige Frau, seit 8 Jahren Purpura und Sjögren-Syndrom, Schübe durch Kälte und Anstrengung gefördert, von subfebrilen Temperaturen und Gelenkschmerzen begleitet. BKS erhöht. 1950: BKS 118 mm/1.Std. Gesamt-Eiweiß 9,6 g%, γ -Globulin 4,25 g%. 1951: Exitus nach cardialer Dekompensation. Autopsiebefund: Sklerosis lymphonodorum evtl. Boeck-Sarkoid.

Beurteilung: Die Diagnose bleibt unsicher, da die Förderung der Purpura durch Kälte für eine Purpura hyperglobulinaemica atypisch ist.

SCHMENGLER u. ESSER (73) (1952):

17. Sicheres Plasmocytom.
18. Fall von Oberste-Lehn.
19. Purpura bei Kryoglobulinaemie. Gesamt-Eiweiß 9,6 g%, γ -Globulin 25,7 %.
20. nicht schubweise verlaufende Purpura bei histologisch gesicherter "Hepatopathie".

WORTH u. SCHMIDT (102) (1952):

21. 56-jähriger Mann, 1950 Purpura der Unterschenkel. BKS wegen Spontangelierung nicht durchführbar, SIA-Test positiv. Gesamteiweiß 6,7 g%, γ -Globulin 15 %. Exitus im Lungenödem, keine Sektion.

Beurteilung: Spontangelierung beweist hohe Kryoglobulinkonzentration evtl. bei Makroglobulinaemie. Wohl irrtümlich als Purpura hyperglobulinaemica publiziert.

DÖRKEN (17) (1953/54):

22. 50-jährige Frau. 1932 spetischer Abort mit anschließender Beinthrombose, seither typische Purpuraschübe, von Gelenkschwellungen, Brennen und rheumatischen Schmerzen begleitet, gefördert durch Stehen, Gehen und Wärme. 1952: BKS 89/116 mm, Gesamteiweiß 8,9 g%, γ -Globulin 42 %, zusätzlich Sjögren-Syndrom. Lymphdrüsenprobeexcision: unspezifischer, chronischer Reizzustand. Hautbiopsie: "Gefäße der unteren und mittleren Cutisschicht von buntem Infiltrat umgeben, das aus polymorphkernigen Leukocyten, mononukleären Wanderzellen und Eosinophilen (!) besteht. Deutliche Proliferation der Gefäßendothelien und vakuolige Auflockerung der Gefäßwände. Überall außerhalb der Gefäßwände Erythrocyten. Kapillarbild: starke Abweichung von der Norm, Knotenform." Mantoux erst 1:100 positiv, dann aber starke örtliche Reaktion, gefolgt von Purpuraschub, rheumatischen Schmerzen und Gelenkschwellung.
23. 50-jährige Frau, seit 4 Jahren Purpura, Sjögren-Syndrom, Gesamt-Eiweiß 5,7 bis 6,5 g%, γ -Globulin 23 %.
24. 42-jährige Frau, 1937 - 1948 mehrfach polyarthritische Schübe, seit 1950 schubweise Purpura der Unterschenkel, mäßige Lebervergrößerung, leichte Bilirubinerhöhung, Gesamteiweiß 8,2 g%, γ -Globulin 32 %.

MIELKE (57) (1953):

25. 37-jährige Frau, nach 2. Entbindung (1949) zunächst an der Streckseite der Unterschenkel, später auch an den Oberschenkeln Purpura, verbunden mit Mattigkeit. 1952: Leber 1 Querfinger vergrößert, Milz eben tastbar, normochrome Anämie, BKS stark erhöht, Gesamteiweiß 8,96 g%, γ -Globulin 33,5 %. Splenektomie, Milzhistologie: "Starke diffuse Pulpahyperplasie, erhebliche Blutfülle, überall Wucherung von kleinen, lymphoiden Retikulumzellen und plasmacellulären Retikulumzellen, Speicherzellen. Diffuse Gewebseosinophilie." 1953 trotz Besserung der BKS auf 18 mm/1.Std. unveränderte Mattigkeit, Purpura seltener. Gesamteiweiß 9,01 g%, γ -Globulin 33,5 %. Histologie einer mesenterialen Lymphdrüse: "Stärkerer Sinuskatarrh, einfache lymphatische Hyperplasie mit großzelliger Wucherung der sog. Reaktionszentren. Beträchtliche eosinophile Durchsetzung." Leber: "Stärkere lymphocytäre Reaktion in den periportalen Feldern, stärkere Häm siderose, keine Zellverfettung."

GAUTIER u. MAURICE (26) (1953):

26. 50-jährige Frau, Hochdruck, im intravenösen Pyelogramm zahlreiche mesenteriale Calcificationen. November 1952 erstmals Purpura am linken Bein, im Januar 1953 nächster Schub, Mai 1953 nach Thrombose im linken Bein Amputation. Histologie: Arteriitis und Myositis. Besnier-Boeck. Gesamteiweiß 7,8 g%, γ -Globulin 31,6 %. Ultrazentrifuge: keine Makroglobuline. Beurteilung: nur zweimaliges Auftreten eines Purpuraschubes spricht gegen eine Purpura hyperglobulinaemia.

TAYLOR u. BATTLE (83) (1954):

27. 59-jährige Frau, 1942 Lobärpneumonie, akute Pankreatitis, akute Cholecystitis, seit 1943 typische Purpura mit Anschwellen der Knöchel, gefördert durch Stehen, angeblich auch durch Kälte. Gesamteiweiß 9,6 g%, γ -Globulin 42,7 %, BKS stark erhöht, keine Kryo- und Makroglobuline. Unabhängig von Purpuraschüben periodische Gingivablutungen. 1952: Gesamteiweiß 12,6 g%, γ -Globulin 51,8 %.

VANUCCHI u. DONI (85) (1954):

28. 43-jährige Frau, seit 4 Jahren Sjögren-Syndrom, seit 3 Jahren begleitet von Pruritus und Anschwellen der Unterschenkel, typische Purpura, Fieber, Durchblutungsstörungen der Vorderarme, Hände und Füße. Gesamteiweiß 7,4 g%, γ -Globulin 48 %, Kryoagglutinine positiv (Titer: 1/16), Leukocyten 9200. Nach Tonsillektomie 3-monatige Remission, keine Änderung des Bluteiweißbildes, Therapie mit Cortison wirkungslos.

WUHRMANN (103) (1954):

29. 57-jährige Frau, seit einigen Jahren typische Purpura bei stark erhöhter BKS. Gesamteiweiß 8,8 g%, γ -Globulin 39,4 %. Kein anderer pathologischer Befund.

BENDER u.GERLACH (2) (1955):

30. 47-jähriger Mann, 1935 serologisch geheilte Lues, 1950 Pleuritis sicca mit 2 Rezidiven in den beiden folgenden Jahren. Seit 1953 alle 3 bis 4 Wochen typische Purpura an den Unterschenkeln. 1954: Ausdehnung der Purpura auf Stamm und Schleimhäute, Gesamteiweiß 8,0 g%, γ -Globulin 45,1 %. Keine Kryo- und Makroglobuline. 1954 Exitus an Herzinsuffizienz. Sektionsdiagnose: Endocarditis lenta.

FABIANI u.JOLI (21) (1955):

31. 54-jährige Frau, Purpuraschübe seit 8 Jahren. Gesamteiweiß 7,2 g%, γ -Globulin 35 %. Das Sternalmark zeigt eine leichte Plasmazellvermehrung, das Röntgenbild des Schädels eine fleckförmige Osteoporose.
Beurteilung: Hierbei kann es sich um ein Plasmocytom handeln.
32. 42-jährige Frau. 1952: akute generalisierte Purpura unter Bevorzugung der Unterschenkel, seither Schübe an Beinen und Stamm und prämenstruelle Gingivablutungen. Keine Kryo- und Makroglobuline. Gesamteiweiß 9,1 g%, γ -Globulin 27,7 %.
33. 43-jährige Frau. Seit 5 Jahren rezidivierende Unterschenkelpurpura, Ekchymosen der Bauchdecken, Gingivablutungen und zehntägige Menorrhagien. Keinerlei pathologische Befunde außer einer γ -Globulinvermehrung von 30,7 % bei Gesamteiweiß von 9,0 g%.
34. 60-jähriger Mann, Hypertoniker und Arteriosklerotiker. Vor kurzem Purpura an Händen und Beinen bei Serumeiweiß 7,5 g%, γ -Globulin 36 %. Chronische Bronchitis.
Bei dem bisher nur kurze Zeit beobachteten Fall könnte eine Purpura Majocchi-Schamberg bei Arteriosklerose vorliegen.

KAY u.ROBERTSON (41) (1955):

35. 59-jährige Frau, seit 1950 Purpuraschübe. 1954: trockener Mund und Zungenbrennen, hypochrome Anämie, leicht verminderter Prothrombinwert. BKS 92 mm/1.Std. Gesamteiweiß 8,6 g%, γ -Globulin 36,7 %, Zinksulfattrübung: 40 E. Hautbiopsie: kleine Gefäße umgeben von Entzündungszellen, unter denen polymorphkernige Makrophagen überwiegen. In isolierten Gruppen noch andere schwer zu definierende Zellen (Plasmazellen, Mastzellen?). Therapie mit Cortison und Aureomycin ohne Erfolg.

SIEMS u.Mitarb. (79) (1955):

36. 55-jährige Frau, seit 1944 Sjögren-Syndrom. 1949 erstmals Purpura nach längerem Stehen, hypochrome Anämie. BKS stark erhöht. 1953: BKS 115/136 mm, Gesamteiweiß 8,8 g%, γ -Globulin 33,8 %, keine Makroglobuline.

WEINREICH (95) (1955):

37. 63-jährige Frau, seit 1950 Purpura unter Temperaturanstieg, leichte Anämie und Leukopenie. BKS 124/130 mm. Sternalpunktat: Vermehrung der lymphoiden und plasmacellulären Retikulumzellen. Bence-Jones-Eiweiß negativ. 1953: Gesamteiweiß 8,4 g%, β -Globulin 26,1 %, γ -Globulin 19,1 %, hohe β -Globulinzacke. Ultrazentrifuge: keine Makroglobuline. November 1953 Exitus. Sektionsdiagnose: nicht tumoröse Vermehrung aller Retikulumzellen, Tuberkulose.

BERTHOUD u.Mitarb. (3) (1956):

38. 55-jährige Frau, 1933 und 1945 Pneumonie, gehäuft Bronchitiden, seit 1953 Purpuraschübe. BKS 62 mm/1.Std. Gesamteiweiß 8,2 g%, γ -Globulin 36,3 %, Leukocyten 3650/cmm. 1955 nur noch zwei Purpuraschübe bei Besserung des γ -Globulins auf 29 %.
39. 54-jährige Frau, seit November 1952 Purpuraschübe bei BKS von 61 mm/1.Std. Mai 1953: Amputation eines Beines. September 1953 Amputation des anderen Beines wegen epitheloidzelliger Granulomatose mit Thromboseneigung. Gesamteiweiß 7,8 g%, γ -Globulin 34,7 %.

KORTING u.Mitarb. (45, 46) (1956):

40. 48-jährige Frau mit stark erhöhtem Gesamteiweiß bei 57,5 % γ -Globulinvermehrung, Coombs-Test direkt und indirekt, hypochrome Anämie, Hepatosplenomegalie. Histologie Haut: Ablagerung hämosiderotischen Pigments in Bindegewebszellen. Im Lumen einiger Kapillaren homogene Serumpräcipitate.

SEIDEN u.KRAMER (74) (1956):

41. 29-jährige Frau, 1949 unspezifische cervicale Lymphadenitis. 1951 erster Purpuraschub während einer Schwangerschaft, 1954 2.Schub während erneuter Schwangerschaft, seither typische Purpuraschübe, die sich bis zum Gesäß und unterem Abdomen ausdehnen. Serumeiweiß 8,7 g%, γ -Globulin 31 %. Muskelbiopsie (1955): unspezifische Perivasculitis der kleinen Gefäße.

WEISE (96) (1956):

42. Durch Chloronitrimedikation ausgelöste Purpura bei einer 66-jährigen Frau mit einem Serumeiweiß von 6,1 und 8,0 g%

bei einem γ -Globulin von 25 und 42 % infolge Polyarthritidis und Angina.

FLEISCHMAJER u.Mitarb. (22) (1957):

43. 34-jährige Frau, 1949 Lungeninfiltrat, wahrscheinlich Virus-pneumonie. Seit 4 Jahren Purpuraschübe an den Beinen. BKS 88 mm/1.Std. Serumeiweiß 10,0 g%, γ -Globulin vermehrt, keine Kryo- und Makroglobuline. Blutbefund: Erythrocyten in Geldrollenform. Hautbiopsie: Coriumgefäße dilatiert, Wände ödematös, schwache perivaskuläre Infiltration, welche auch Plasmazellen enthält.

LAURIN u.Mitarb. (51) (1957):

44. 34-jährige Frau, seit 1953 bei jeder Menstruation Purpuraschübe an den Unterschenkeln. Serumeiweiß 10,4 g%, γ -Globulin 48,3 %, SIA-Probe positiv. Ultrazentrifuge: Makroglobuline in geringer Konzentration. Behandlung mit ACTH und Cortison ohne Erfolg.

Beurteilung: Gegen eine Purpura hyperglobulinaemica spricht die Abhängigkeit der Purpura vom Menstrualcyclus. Eine geringe Konzentration an Makroglobulinen kann auch im Normalserum vorhanden sein.

ROGERS u.WELCH (68) (1957):

45. 46-jähriger Mann, seit 1945 Purpura an den Beinen, die später auch an Rumpf und Armen auftrat. 1956 Elektrophorese: 2,14 g% Albumin, 5,6 g% γ -Globulin (spitze Zacke). Bence-Jones-Eiweiß positiv. Hautbiopsie: chronisch-entzündliche Infiltrate um Hautgefäße. Exitus. Sektionsdiagnose: Plasmocytom.

Beurteilung: auch beim Plasmocytom sind Hautblutungen beschrieben worden.

ROSENGVAIG u.Mitarb. (69) (1957):

46. 36-jährige Frau, seit 1952 typische Purpuraschübe gefördert durch längeres Stehen, häufig Gelenkschwellung. Keine Kryo- und Makroglobuline, LE-Zellen, BKS 100 mm/1.Std. Gesamteiweiß 8,4 g%, γ -Globulin 34,5 %. Sternalmark: geringe Plasmazellvermehrung.

SYMON u.Mitarb. (81) (1957):

47. 60-jährige Frau, seit 1948 alle 3 - 4 Wochen typische Purpura der unteren Extremitäten. Sjögren-Syndrom, Arthritis der Hände. 1957: Gesamteiweiß 8,6 g%, γ -Globulin 35 %, keine Kryoglobuline.

48. 63-jährige Frau, seit ca. 15 Jahren Arthrosis deformans an Händen und Füßen. Seit 3 Jahren typische Purpuraschübe. 1957: Hepatosplenomegalie, Vergrößerung der cervicalen und axillaren Lymphknoten. Gesamteiweiß 6,4 g%, γ -Globulin 27 %.
49. 39-jährige Frau, 1950 Magentumor (?), seit 1953 Purpura mit Schmerzen und Schwellung der unteren Extremitäten. 1956: cervicale Lymphadenopathie. Lymphknotenbiopsie: Lymphom. Nach Röntgenbestrahlung und Corticosteroidtherapie Purpura auch an oberen Extremitäten. Anämie, Leukopenie, Sjögren-Syndrom. Gesamteiweiß 7,15 g%, γ -Globulin 31 %. Operation: Retikulumzellsarkom. Exitus an gastro-intestinaler Verblutung.

MÜLLER (60) (1958):

50. 46-jährige Frau, Hepatitis epidemica, Strumektomie. 1948 unspezifische Pleuropneumonie. BKS 29/97 mm. 1949 Polyserositis bei Überfunktion des reticuloendothelialen Systems. 1951 Tbc. positiv. 1954 erster Purpuraschub. 1957: periphere Zirkulationsstörungen der Hände, Thrombocyten gering erniedrigt, BKS 62/95 mm, Gesamteiweiß 8,75 g%, γ -Globulin 41,2 %. Hautbiopsie: bei intakter Epidermis entzündliche Reaktion der Kapillaren, Arteriolen und Venolen in der Cutis. Nach Therapie mit 0,25 - 1,0 g Resochin/die gingen Purpura und Gesamteiweiß auf 7,48 g%, das γ -Globulin auf 21 % zurück.

BOLLIGER (6) (1958):

51. 50-jähriger Mann, seit 1957 wöchentlich Purpuraschübe an den Unterschenkeln. Dezember 1957: Hepatosplenomegalie, Ikterus. Leberhistologie: schwere postnekrotische Lebercirrhose. BKS 105/109 mm, Gesamteiweiß 9,6 g%, γ -Globulin 74 %, sehr hohe β - und γ -Zacke ohne sichere Unterscheidung der beiden Fraktionen. Keine Kryo- und Makroglobuline. Gerinnungsfaktoren: pathologischer Prothrombinverbrauchstest, verminderte Faktoren II und X. Sternalpunktat: normoblastäre Hyperplasie, leichte Plasmazellvermehrung, Makrophagen in Form von Speicherzellen mit großen, hellen Plasmaeinschlüssen. Unter Bettruhe und Prohepar-Laevosan-Infusionen Besserung des Allgemeinzustandes und Rückgang des Gesamteiweißes auf 8,5 g%, des γ -Globulins auf 54 %.

HAMBRICK (32) (1958):

52. 37-jährige Frau, Salpingo-Oophorektomie wegen Cystadenom. Seit 1953 typische Purpura. 1954: Splenektomie ohne Erfolg. Milzhistologie: normale Struktur, Zeichen für Gewebszerfall. 1957: bds. axillär Lymphadenopathie. Histologie: chronische Lymphadenitis. Gesamteiweiß 9,7 g%, γ -Globulin 40,3 %, keine Makroglobuline. Therapie mit Prednison erfolglos. Muskelbiopsie: gering fortgeschrittene Destruktion und Disorgani-

sation mit hyalinem Ersatz vieler Fasern. Hautbiopsie: perivaskuläres Ödem und polymorphkernige Leukocyteninfiltrate. Geringe Intimaproliferation einiger kleiner Arteriolen und Venolen.

v.BOROVICZENY u.Mitarb. (7) (1958):

53. 50-jährige Frau, mehrere Tonsillitiden, Peritonitis. Seit 1956 Purpura an den Beinen, nach Heben schwerer Gegenstände auch an den Armen. 1958 Herzinsuffizienz, Leber palpabel, Ascites, Hypertonie. BKS 80 mm/1.Std. Sternalmark: Gewebsbasophilie, Gesamteiweiß 9,66 g%, γ -Globulin 25,1 %. Zustand nach Digitalisierung und Vitamintherapie gebessert.

RUVIDIC u.Mitarb. (71) (1958):

54. 24-jährige Frau, seit 1949 häufig leichte Hämorrhagien der Nasen- und Mundschleimhaut, Ermüdung, Schwindel, seit 9 Jahren an den Beinen kleine Blutungen. BKS 120/140 mm, Gesamteiweiß 8,5 g%, γ -Globulin 38 %. Knochenmark: leichte Lymphocytose, zahlreiche Erythrocyten in Schießscheibenform, keine Kryo- und Makroglobuline.

PETERSEN (64) (1958):

55. 15-jähriges Mädchen, seit $\frac{1}{2}$ Jahr Purpura der unteren Extremitäten besonders nach längerem Stehen, häufig Nasenbluten, normochrome Anämie, leichte Thrombopenie. Gesamteiweiß über 10 g%, γ -Globulin 60,5 %.

SEIDEN u.KRAMER (74) (1958):

56. 36-jährige Frau. 1951 Parotisschwellung, seit 1952 typische Purpuraschübe, seit 3 Jahren nach Tragen schwerer Gegenstände auch an den Armen. BKS 40 mm/1.Std. Gesamteiweiß 8,2 g%, γ -Globulin 3,01 g%. Kein Anhalt für Kryo- oder Makroglobuline.

WINTER u.RÄK (100) (1958):

57. 51-jähriger Mann, Mitralstenose, Purpura seit 5 Jahren. Gesamteiweiß 8,65 g%, γ -Globulin 37 %. Leberbiopsie: geringe periportale Infiltration mit herdförmiger Verfettung.

58. 65-jähriger Mann mit Lues (Tabes dorsalis), Purpura durch Fleisch- und Alkoholgenuß ausgelöst. Gesamteiweiß 7,0 g%, γ -Globulin 43 %.

Beurteilung: Eine durch Fleisch- und Alkoholgenuß ausgelöste Purpura entspricht nicht der Waldenström'schen Symptomatologie.

59. 52-jährige Frau. Seit 7 Jahren Purpura mit schmerzhaften

Knötchen an den Unterschenkeln, seit 1 Jahr Gelenkschmerzen.

FOGL (23) (1959):

60. 51-jährige Frau. Mit 19 Jahren entzündlicher Rheumatismus. Seit 1949 Sjögren-Syndrom, seit 1954 Purpura, 1959 normochrome Anämie. Gesamteiweiß 8,6 g%, γ -Globulin 33,2 %.

STRAUSS (80) (1959):

61. 39-jährige Frau, seit 3 Jahren bei Kontakt mit Insektizid Purpuraschübe. BKS 14/42 mm, γ -Globulin 33 %.

Beurteilung: Eine durch Insektizid ausgelöste Purpura.

CHAPUIS u.Mitarb. (12) (1960):

62. 57-jährige Frau. Seit 1953 Purpura der unteren Extremitäten. BKS 140/167 mm. 1955: Purpura auch auf Abdomen und Streckseite der Unterarme übergreifend. Milzvergrößerung, Anämie, keine Kryo- und Makroglobuline. γ -Globulin 37,8 %. Sternalmark: Plasmocytose von 6 %. Lymphdrüsenbiopsie: Veränderungen entsprechend einer reticulo-histiocytären Hyperplasie, kein einheitlicher Prozeß. Nach Therapie mit Cortancyl, Vitamin C und P, Bluttransfusionen Besserung des Allgemeinzustandes, aber Bestehenbleiben der Purpuraschübe und der Milzvergrößerung. 1954 Exitus an Pneumonie.

LIPKIN (55) (1960):

63. 48-jährige Frau, Alkoholabusus. Seit 8 Jahren Purpura der unteren Extremitäten. BKS 44 mm/1.Std. Gesamteiweiß 9,65 g%, γ -Globulin 2,5 g%, Störung der Gerinnung durch Euglobuline, die 4 bis 5 % des gesamten Plasmaeiweißes ausmachen und in der Elektrophorese mit der Globulinfraktion wandern. Geröte Pusteln auf den Oberschenkeln. Hautbiopsie: oberflächliche Dermis zeigt prominentes Ödem, vermehrt Fibroblasten, vermehrt Histiocyten im perivaskulären Bereich. Kein Hämosiderin. Perivaskulitis der kleineren Gefäße des oberen Hautabschnittes.

SZAMOSI u.Mitarb. (82) (1960):

64. 13-jähriges Mädchen, Hepatitis, Purpura seit 2 Jahren. 1960: splenomegale Cirrhose, histologisch: Lebercirrhose. Gesamteiweiß 8,6 bis 10,8 g%, γ -Globulin 39,9 bzw. 51,3 %. Nach Milzexstirpation deutliche Besserung. Proteinveränderungen gingen splenomegaler Cirrhose voraus.

BOUSSER u.Mitarb. (9) (1961):

65. 40-jährige Frau, Gürtelrose, seit 11 Jahren Purpuraschübe

begleitet von Gelenkschmerzen. 1958: Sjögren-Syndrom, normochrome Anämie, Leukopenie, BKS 112/130 mm. Gesamteiweiß 10,8 g%, γ -Globulin 45 %, keine Makroglobuline. In der Immunelektrophorese Vermehrung der β_2 M-Globuline.

66. 46-jährige Frau, Parotitis. 1960: Purpura an den Hüften, Sjögren-Syndrom, normochrome Anämie. BKS 96/125 mm. Gesamteiweiß 10,2 g%, γ -Globulin 46 %, keine Kryo- und Makroglobuline. Immunelektrophorese: deutliche Vermehrung der γ -Globuline, Verminderung der β_2 M-Globuline.

GÖLTNER (27) (1961):

67. 82-jährige Frau, in der Anamnese Pleuritis, Nephrolithiasis und Myokardschaden, chronischer Leberparenchymschaden. 1955: Bronchopneumonie, seither typische Purpuraschübe, geringe hypochrome Anämie, BKS 109/120 mm. Gesamteiweiß 8,6 g%, γ -Globulin 55 %. Keine Makroglobuline, keine Kryoglobuline. Hautbiopsie: Purpura ohne sichtbare Gefäßveränderungen, anaphylaktoide Purpura. Exitus an Pneumonie.

68. 61-jährige Frau, seit 1953 typische Purpuraschübe, mitunter nach vorausgegangenem Schüttelfrost oder asthmatischen Beschwerden. 1958: Hepatosplenomegalie, einzelne inguinale Lymphdrüsen. BKS 103 mm/1.Std. Gesamteiweiß 9,1 g%, γ -Globulin 53,73 %. Hautbiopsie: subepitheliale Blutungen und perivaskuläre Zellinfiltrate aus Lymphocyten und Histiocyten. Gefäßveränderungen in Form einer Verquellung der Intima. 1959: Exitus an entzündlichem Lungenprozeß.

GOLTZ (28) (1961):

69. 15-jähriges Mädchen, häufig beidseitige Parotisschwellung, seit 2 Jahren Purpura an den Beinen, verbunden mit Knöchel- und Kniegelenksschwellung. 1960: Mikulicz-Syndrom, einige Purpuraflecken in der Mukosa des Gaumens. Gesamt-Eiweiß 9,6 g%, γ -Globulin 35,4 %.
70. 47-jährige Frau, seit 4 Jahren Schwellung der Parotiden. Seit 1 Jahr Purpura der unteren Extremitäten. 1960: Mikulicz-Syndrom, Lebervergrößerung. Gesamteiweiß 6,9 g%, γ -Globulin 45 %. Hautbiopsie (69 und 70): Vasculitis des Mitteldermis umgeben von entzündlichem Infiltrat. Extravasale rote Blutkörperchen. Proliferation der Endothelzellen.
71. 27-jähriger Mann, Epidermolysis bullosa hereditaria, seit 1958 Purpura an Beinen mit Gelenkschwellung. BKS 81 mm/1. Std. Gesamteiweiß 8,6 g%, γ -Globulin 43 %.
72. 10-jähriges Mädchen, mit 3 Jahren Lobärpneumonie, erhielt damals eine Blutkonserve 0 Rh pos., obwohl sie 0 Rh neg. war. Kurz danach Purpura an den Unterschenkeln, begleitet von subfebrilen Temperaturen. Normales Serumweißbild.

Beurteilung: Keine Purpura hyperglobulinaemica, sondern eher eine Purpura Schönlein-Henoch wegen der Temperaturen und der Auslösung der Purpura. Laut Beschreibung handelt es sich bei den Blutungen um pernio-ähnliche Papeln.

PATAKFALVI u.LENARD (63) (1961):

73. 44-jähriger Mann, im Krieg Hungerödem. 1946 Ikterus, 1957 Magenresektion wegen Ulcus, Alkoholabusus. Seit 2 Jahren in unregelmäßigen Abständen Purpuraschübe. Befund: Purpura an den Beinen; Haut und Skleren leicht ikterisch. Hepatosplenomegalie, chronische Polyarthrititis und Lebercirrhose. Serum-eiweiß 9,0 bis 9,5 g%, γ -Globulin 59 %. Keine Kryo- und Makroglobuline. Normochrome Anämie. Bilirubin 2,7 mg%. Sternalmark: geringgradige Verminderung der Retikulumzellen. Prothrombinaktivität gering vermindert. Eine Therapie mit Prednison brachte die Purpura zum Sistieren, änderte jedoch die Zusammensetzung der Serumeiweiße kaum, γ -Globulin 4,49 g% gegenüber dem früheren Wert von 5,18 g%.

SEPPALA u.KOSKINEN (76) (1961):

74. 23-jährige Frau, Purpura der Beine, hohe BKS und Hyper- γ -Globulinämie seit 3 Jahren. In dieser Zeit 2 Aborte. Hautbiopsie: perivasale Rundzellinfiltrate.

EHLERS u.HEINZE (18) (1962):

75. 41-jährige Frau, in der Anamnese Lues, Douglas-Abszeß. Seit 2 Jahren Purpura, BKS 96/108 mm. Hypertonie. Störungen des Zentralnervensystems, Spontanagglutination der Erythrocyten und Gelierung. Gesamteiweiß 8,2 g%, γ -Globulin 37,1 %, Ultrazentrifuge: bei S 17 bis S 20 6,1 %. Normochrome Anämie. Hautbiopsie: gebietsweiser Verschluß der Gefäße, besonders an der Cutis-Subcutisgrenze durch eiweißreiche Thromben mit nachfolgender Nekrose.

Beurteilung: Spontangelierung des Serums spricht für das Vorhandensein von Kryoglobulinen, welche der Autor hätte nachweisen müssen.

MÜHLBERG (59) (1961):

76. 34-jähriger Mann, Ruhr, Typhus, rheumatoide Gelenkbeschwerden. Seit 1957 Sjögren-Syndrom. 1958 erstmals typische Purpura, wöchentlich rezidivierend. Befund: Lymphadenopathie. Lymphknotenbiopsie: chronische, unspezifische Lymphadenitis und Perilymphadenitis. Normochrome Anämie. Sternalmark: hyperplastische, linksverschobene Granulopoese, Eosinophile und lymphoide Retikulumzellen gering vermehrt. Gesamteiweiß 9,50 g%, γ -Globulin 38,1 %. Keine Kryo- und Makroglobuline. Hautbiopsie: entzündliche perivaskuläre Zellinfiltrate, stellenweise Hämosiderinablagerung in der Cutis. Nach Therapie

mit Prednison Besserung von Purpura und Sjögren-Syndrom.

77. 58-jährige Frau, seit 1945 diffuse bläuliche Verfärbung der Füße und distalen Unterschenkelanteile. Seit 1950 Purpura begleitet von lokalem Hitzegefühl und Schmerzen. Befund: Lymphadenopathie, Acrocyanose. BKS 130 mm/1.Std. Normochrome Anämie. Sternalmark: leicht betonte Erythropoese mit Überwiegen polychromatischer Zellformen, Plasmazellen leicht vermehrt, stellenweise rasenartige Ausbreitung reifer Lymphocyten. Gesamteiweiß 8,19 g%, γ -Globulin 40,3 %. Keine Makro- und Kryoglobuline.
78. 33-jährige Frau, chronische Lungentuberkulose, Cor pulmonale, seit mehreren Jahren Purpura, begleitet von Kribbeln in den Sprunggelenken. Befund: Lymphknotenschwellung. BKS 81/115 mm, keine Kryoglobuline, Gesamteiweiß 8,47 g%, γ -Globulin 27,6 %.

KUHN u.KOHN (47) (1963):

79. 63-jährige Frau, seit 1942 Acrocyanose und rheumatische Gelenkbeschwerden. 1951: BKS 94/108 mm, Gesamteiweiß 8,0 g%, γ -Globulin 3,4 g%, normochrome Anämie, Leukopenie. 1952: kalter Abszeß, danach 1.Purpuraschub. 1955: geringe Hepatosplenomegalie. Nach Dauertherapie mit Prednison Blutbild und Serumeiweiß normal. 1957 erneuter Purpuraschub, Abszeßbildung. Tod an Miliartuberkulose.

WEISS u.Mitarb. (97) (1963):

80. 34-jährige Frau, seit 1956 nahezu allabendlich Purpura. Leukocyten 4600, Gesamteiweiß 8,5 g%, γ -Globulin 35 %, keine Kryoglobuline. 2 Wochen Behandlung mit Thioguanin. Nach Beendigung der Therapie erneut Purpura.
81. 34-jährige Frau, seit 1957 Purpura nach Belastung, Steifheit der Beine. Gesamteiweiß 8,9 g%, γ -Globulin 29 %, BKS 54 mm in der 1.Std. 2 Wochen mit 75 mg Thioguanin behandelt. Zu dieser Zeit auch bei Belastung keine Purpura. Nach Absetzen der Therapie sofort wieder Purpuraschub. Keine Änderung des Bluteiweißbildes.

ROSSI u.PADOVAN (70) (1963):

82. 47-jährige Frau, Fibrosklerosis uterina. Seit 1961 typische Purpura, 1962 auch an Stamm und Hals. BKS 11/40 mm, Leukopenie, Gesamteiweiß 10,3 g%, γ -Globulin 27,2 %. Keine Kryo- und Makroglobuline. Sternalpunktat: Vermehrung der Plasmazellen. Nach Therapie mit Prednison Serumeiweiß auf 7,0 g%, γ -Globulin auf 10,59 g% abgesunken, die Purpura blieb aber weiterhin bestehen. Das vermehrte γ -Globulin zeigte im Elektrophoresediagramm einen spitzgipfligen Kurvenverlauf.

BIRCH u.Mitarb. (4) (1964):

83. 56-jährige Frau, seit 1952 Purpura der unteren Extremitäten, Humerusfraktur, Pneumonie, Exsikkose, Sjögren-Syndrom. 1962: Purpura und Ödem der Beine, Hepatosplenomegalie, Mediastinaltumor, BKS 52 mm/1.Std. Elektrophorese: hohe γ -Globulinzacke - 1,8 g%. Hautbiopsie: entzündliche Reaktion in der Dermis, hauptsächlich um Gefäße, Infiltrat aus polymorphkernigen Leukocyten, vereinzelt Lymphocyten. Entfernung eines 327 g schweren Thymoms, seit 14 Monaten keine Purpura mehr.

Unter den 83 aufgeführten Fällen befinden sich 26 mit einer Purpura hyperglobulinaemica ohne erkennbare Grundkrankheit, d.h. mit einer primären essentiellen oder idiopathischen Purpura hyperglobulinaemica; 15 mal liegt keine Purpura hyperglobulinaemica vor. Die 42 symptomatischen Fälle sind mit den verschiedensten Krankheiten vergesellschaftet und zwar:

- 11 mal mit Sjögren-Syndrom
- 4 mal mit Lebercirrhose bzw. Leberschaden
- 3 mal mit Mikulicz-Syndrom
- 3 mal mit Tuberkulose
- 3 mal mit Arthritis
- 3 mal mit Morbus Boeck
- 3 mal mit chronischer Bronchopneumonie bzw. Bronchitis
- 2 mal mit Acrocyanose
- 2 mal mit Durchblutungsstörungen der Hände und Füße
- 2 mal mit Endocarditis bzw. Mitralstenose
- 2 mal mit Hypertonie
- 1 mal mit Herzinsuffizienz
- 1 mal mit Retikulumzellsarkom
- 1 mal mit Epidermolysis bullosa hereditaria
- 1 mal mit Mediastinaltumor (Thymom)

Die Purpura tritt erstmals zwischen dem 13. und 70. Lebensjahr auf und kommt zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr etwa gleich häufig vor. Das Durchschnittsalter liegt bei 40 Jahren. Bei Frauen ist die Krankheit wesentlich häufiger als bei Männern, rund 84 % der aufgeführten Fälle sind weiblichen Geschlechts. Purpuraschübe wur-

den sowohl bei den idiopathischen als auch den symptomatischen Fällen im Durchschnitt über $6\frac{1}{2}$ Jahre beobachtet, bei einer oberen Grenze von 20 Jahren und einer unteren von $\frac{1}{2}$ Jahr.

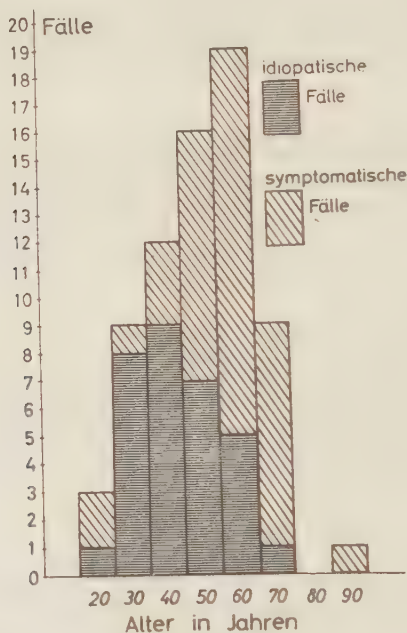


Abb. 1: Altersverteilung bei 68 Fällen von Purpura hyperglobulinaemia Waldenström

Eine Anämie von durchschnittlich 3,5 Millionen Erythrocyten/mm³ bei einem Farbeindex von 0,93 (0,83 bis 1,1) wird bei 75 %, eine Leukopenie um 3500/mm³ bei 30 % der Patienten beobachtet. Die γ -Globulin-Konzentration im Serum schwankt zwischen 22 und 53 rel.%, der Durchschnittswert beträgt 36 %. Die Albumine sind meist - wohl infolge des einseitig inversen Regulationsmechanismus (WUHRMANN) - leicht vermindert. Die Werte liegen im Mittel um 3 g%. Trotzdem resultiert in 50 % der Fälle eine Hyperproteinämie von über 8,7 g%

30 % der Fälle liegen an der oberen Grenze der Norm mit 8,0 g% und mehr und nur 18 % der Fälle zeigen Normalwerte. Im Durchschnitt beträgt der Gesamteiweißgehalt 8,56 g%, bei Grenzwerten von 7,5 bis 12,6 g%.

Das Sternalmark kann ohne wesentliche Veränderung sein. In 6 Fällen jedoch wurde eine Vermehrung der Plasmazellen angegeben (WEINREICH (95), BOLLIGER (6), STRAUSS (80), CHAPUIS u.Mitarb. (12), MÜHLBERG (59), BOUSSER u.Mitarb.(9)), in 4 Fällen eine Vermehrung der Lymphocyten (WEINREICH (95), RUVIDIC u.Mitarb.(71), STRAUSS (80), BOUSSER u.Mitarb.(9)). 9 Fälle zeigten eine Vermehrung der Retikulumzellen (WEINREICH (95), PATAKFALVI u.LENARD (63), WINTER u.RÅK (100), OBERSTE-LEHN (62), MÜHLBERG (59), BOUSSER u.Mitarb. (9), KUHN u.KOHN (47)). Eine linksverschobene Myelopoese und eine leichte Eosinophilie wurde ebenfalls beobachtet. In einem Fall von OBERSTE-LEHN (62) zeigten die Plasmazellen des Sternalmarks (4%) auffällige Vakuolen und kristallähnliche Eiweißeinschlüsse, welche OBERSTE-LEHN als Beweis für das Vorliegen einer Paraproteinoase ansah. Nach neueren Untersuchungen von WUHRMANN und MÄRKI (104) können diese jedoch auch normalerweise oder bei unspezifischen, chronischen Entzündungen vorkommen. ZLOTNICK und KARSHAI (106), die das Knochenmark von 42 Patienten mit Hyper- γ -Globulinämie verschiedenster Genese untersuchten, fanden jedoch ebenfalls kristalline oder kugelige Einschlüsse in den Plasmazellen. v.BOROVICZENY (8), der zu klären versuchte, ob die paraproteinämischen Erkrankungen (z.B. das Plasmocytom und die Makroglobulinämie) und die Purpura hyperglobulinaemica zum Formenkreis der Retikulosen gehören, stellte u.a. auch in zwei Knochenmarksausstrichen von Purpura hyperglobulinaemica Patienten die Gitterfaserstruktur dar, fand aber keine quantitativen oder qualitativen Unterschiede zwischen normalen und pathologischen Präparaten und hatte somit keinen Anhaltspunkt dafür, daß die Purpura hyperglobulinaemica den Retikulosen zuzuordnen ist.

In 19 Fällen wurde eine Vergrößerung der Milz und oder der Leber gesehen, in 10 Fällen eine Lymphadenopathie. Die durchgeführten Lymphknotenbiopsien (SYMON u.Mitarb. (81), HAMBRICK (32), CHAPUIS u.Mitarb.(12), MÜHLBERG (59), DÖRKEN (16)) boten in vier Fällen das Bild einer unspezifischen, chronischen Lymphadenitis. Die Biopsie bei dem Fall von SYMON u.Mitarb. zeigte Veränderungen entsprechend einer reticulo-histiocytären Hyperplasie.

Histologische Untersuchungen der Milz ergaben in den Fällen von WALDENSTRÖM (89) und HAMBRICK (32) nur unspezifische Veränderungen und Zeichen von Gewebszerfall, während LATVALHATI und HALONEN (50) eine Atrophie des lymphoiden Gewebes der Milz feststellten. MIELKE (57) und BRUNS (10) berichteten über hyperplastische, hypertrophische und destruktive Zellveränderungen der Retikuloendothelien, über Speicherzellen vom Typ der Gaucher-Zellen, über "seröstropfige" Arteriitis und eine diffuse Gewebsbasophilie. Auch WINTER und RÅK (100) fanden eine reticulo-endotheliale Hyperplasie der Milz. Typische patho-histologische Veränderungen der Milz liegen also nicht vor.

Die bei den Patienten, welche klinisch das Bild einer Cirrhose boten, durchgeführte Leberbiopsie bestätigte die klinische Verdachtsdiagnose. Die von drei Autoren (MIELKE (57), OBERSTE-LEHN (62), WINTER und RÅK (100) bei Patienten mit ungeklärter Lebervergrößerung durchgeführten Leberpunktionen zeigten in zwei Fällen eine Verfettung mit periportal Infiltraten und degenerativen Parenchymveränderungen.

In 16 Arbeiten (DÖRKEN (16), KAY u.ROBERTSON (41), FLEISCHMAYER u.Mitarb. (22), MÜLLER (60), EHLERS u.HEINZE (18), KORTING u.ADM (45), HAMBRICK (32), LIPKIN (55), GÖLTNER (27), GOLTZ u.GOOD (28), MÜHLBERG (59), SEPPALA u.KOSKINEN (76), WEISS u.Mitarb.(97), BIRCH u.Mitarb.(4), KUHN u.KOHN (47), HOLUBAR u.Mitarb.(36)) finden sich Angaben über histologische Untersuchungen der Haut. Bei 16 Fällen werden entzündlich-zellige Infiltrationen um die kleineren Cutisgefäße beschrieben (DÖRKEN; KAY u.ROBERTSON; MÜLLER; HAMBRICK; LIPKIN; GÖLTNER; GOLTZ u.GOOD; SEPPALA u.KOSKINEN; EHLERS u.HEINZE; WEISS u.Mitarb.; KUHN u.KOHN; MÜHLBERG; BIRCH u.Mitarb.;

HOLUBAR u.Mitarb.) . Die Entzündungszellen bestehen in sechs Fällen aus polymorphkernigen Leukocyten, Lymphocyten und/oder Histocyten, in vier Fällen aus Plasmazellen, bei zweien werden Makrophagen, Monocyten und/oder segmentkernige Leukocyten angegeben. HAMBRICK, LIPKIN und GÖLTNER fanden ein perivaskuläres Ödem der Cutis. Eine Intimaproliferation mit teilweisem oder völligem Verschuß der Gefäße lag bei den Fällen von HAMBRICK, GÖLTNER und HOLUBAR u.Mitarb. vor. Meist sahen diese Autoren auch extravasale Erythrocytenansammlungen und Hämosiderinablagerungen.

Das morphologische Substrat der Purpura hyperglobulinaemica in der Dermis kann somit als Perivasculitis bezeichnet werden.

Ein davon abweichender Befund wurde nur von KORTING erhoben, der an den Gefäßen nichts Pathologisches fand, in den Zellen der Bindegewebsschicht jedoch eine Ablagerung hämosiderotischen Pigmentes und mit der MacManus-Reaktion in den hämosiderinbeladenen Histocyten sich intensiv rot anfärbende Körnchen und Schollen sah, die er als organische Trägersubstanzen des Hämosiderins auffaßte.

Bei einer von SEIDEN und KRAMER (74) durchgeführten Muskelbiopsie fand man ebenfalls eine unspezifische Perivasculitis.

Was die Therapie betrifft, so scheinen die angewandten Medikamente und andere therapeutische Versuche beinahe an Zahl denen der beschriebenen Fälle gleichzukommen.

Cortancyl, Cortison und Prednison wurden ohne Erfolg von VANUCCHI und DONI (85), KAY und ROBERTSON (41), SYMON und Mitarb. (81), PATAKFALVI und LENARD (63) und MÜHLBERG (59) gegeben. Ebenso ergebnislos wandten KAY und ROBERTSON (41) Aureomycin an. Auch Vitamingaben und Bluttransfusionen (v.BOROVICZENY u.Mitarb.(7), CHAPIUS u.Mitarb.(12), HOLUBAR u.Mitarb.(36)) brachten keine entscheidende Besserung. Tonsillektomien, Gebißsanierung usw. hatten keinen Effekt auf Purpura und Serumeiweißbild. WALDENSTRÖM (89) selbst beschrieb 1952 einen Fall, den er durch Milzexstirpation heilen konnte. Auch SZAMOSI und Mitarb. (82) konnten bei einem Patienten mit

Purpura hyperglobulinaemica und gleichzeitiger Lebercirrhose durch Milzexstirpation eine Besserung herbeiführen, wohingegen die Splenektomie bei HAMBRICK's (32) Patienten ohne Erfolg war.

Über einen ersten medikamentösen Therapieerfolg konnte MÜLLER (60) 1958 berichten, nachdem er seinen Patienten mit 0,15 - 1,0 g Chlo-roquin pro Tag behandelt und dabei nicht nur ein Sistieren der Purpura, sondern auch einen Rückgang der Serumeiweißveränderungen beobachtet hatte. 1963 versuchten WEIS und Mitarb. (97) eine völlig neuartige Therapie mit einem Antimetaboliten (Thioguanin). Sie gingen dabei von der Vorstellung aus, daß diese Stoffe, die auch beim Lupus erythematodes und bei hämolytischen Anämien angewandt werden, die γ -Globulin-Synthese und damit auch die Antikörperbildung unterdrücken. Bei ihrer ersten Patientin konnten sie, bei nur zeitweise durchgeführter Thioguanin-Behandlung, keine Änderung der Laborbefunde erreichen, die Purpuraschübe jedoch, die erst einige Zeit nach Therapiebeendigung wieder einsetzten, deutlich abschwächen. Bei ihrem zweiten Fall führten sie eine Dauertherapie mit einwöchiger Pause durch. Die Patientin wurde symptomfrei (Eiweißwerte nach Therapiebeendigung sind nicht erwähnt).

Auch die von BIRCH und Mitarb. (4) nach einer erfolgreich durchgeführten Thymektomie eines Patienten mit Purpura hyperglobulinaemica und Mediastinaltumor zur Diskussion gestellte Frage, ob nicht bei der Purpura hyperglobulinaemica bereits ohne Nachweis eines Thymoms eine Thymektomie oder zumindest eine Therapie mit Azothia-prinen, wie z.B. Imuran, versucht werden sollte, geht in die gleiche Richtung.

Pathogenese der Purpura hyperglobulinaemica

Diskussionen über Ätiologie und Pathogenese der Purpura hyperglobulinaemica befassen sich damit, den Zusammenhang der beiden Leitsymptome, der Hyperglobulinämie als Serumveränderung und der Purpura als Hautveränderung, aufzuhellen bzw. festzustellen, welches der beiden das primäre und welches das sekundäre Phänomen ist, oder ob es sich um ein rein zufälliges Zusammentreffen zweier Symptome handelt. Nur OBERSTE - LEHN (62) sieht in den Gefäßver-

änderungen den wesentlichen ätiologischen Faktor und meint, die Hyperglobulinämie sei sekundärer Natur und die Purpura hyperglobulinaemica morphologisch der Purpura Majocchi-Schamberg ähnlich. Alle übrigen Autoren halten die Dysproteinämie für die primäre Störung. Die Ursache der γ -Globulinvermehrung glaubt WALDENSTRÖM (87) (neben ihm noch RUVIDIC u. Mitarb. (71)) in einer chronischen Virusinfektion gefunden zu haben. Dies bestätigt seiner Ansicht nach der breitbasige Kurvenverlauf im γ -Globulinbereich des Elektrophoresediagramms. LINKE (54) und OBERSTE-LEHN (62) sprechen von einer zentralen Eiweißregulationsstörung. VANUCCHI und DONI (85), SCHMENGLER und ESSER (73) sowie WEISE (96) denken sich die Entstehung der Dysproteinämie über einen endoallergischen Mechanismus mit reaktiver Retikuloze. FLEISCHMAJER und Mitarb. (22) glauben sie durch eine Auto-Antikörperbildung gegen die eigenen Erythrocyten erklären zu können. MIELKE (57), EHLERS und HEINZE (18) sowie HAMBRICK (32) sprechen von einer Funktionsänderung des reticuloendothelialen Systems aus unbekannter Ursache.

Die Dysproteinämie wird wohl deshalb einhellig als die primäre Störung aufgefaßt, weil dysproteinämische Erkrankungen, wie das Plasmocytom, die Makroglobulinämie und die Lebercirrhose mit einer Blutungsneigung einhergehen, die sich wenigstens teilweise nicht durch Gerinnungsstörungen erklären läßt. Diese Blutungen zeigen außerdem nicht den Verlauf der Waldenström'schen Purpura, d.h. sie treten nicht in Schüben auf.

Das gleichzeitige Vorliegen eines Purpura disponierenden Gefäßfaktors und einer wahrscheinlich durch chronisch-infektiöse Vorgänge ausgelösten Hyperglobulinämie sehen HORSTER (37) sowie PATAKFALVI und LENARD (63) als Ursache der Purpura hyperglobulinaemica an.

Interessant in diesem Zusammenhang ist eine Veröffentlichung von WATSON und KRIEGER (94), denen es gelang, bei Nerzen eine der Purpura hyperglobulinaemica ähnliche Erkrankung, die Aleutenkrankheit, hervorzurufen, die mit Hyper- γ -Globulin einhergeht und entzündliche Gefäßveränderungen mit Fibrinablagerungen, perivaskulären und parenchymatösen Lymphocyten- und Plasmazellinfiltrationen aufweist. Die subcutane Injektion homogenisierten Gewebes erkrankter Nerze

ergab bei 16 gesunden Nerzen einen γ -Globulinanstieg und Albuminabfall.

Über das Zustandekommen der Purpura auf dem Boden der Dysproteïnämie existieren eine Reihe von Theorien:

Die erste Hypothese von WALDENSTRÖM (87) (infolge vermehrter γ -Globulinsynthese kommt es zum Schwund der Globulinfraktion, die zur Abdichtung der Kapillärwände notwendig ist) konnte nicht aufrechterhalten werden, Bluttransfusionen hatten keinen therapeutischen Einfluß.

LINKE (54), ESSER (20), HAMBRICK (32) und RUVIDIC u.Mitarb.(71) machen die erhöhte Viskosität des Blutes für die Purpura verantwortlich. Durch kompensatorische Weiterstellung der Gefäße mit Stase des Blutes und Hemmung des Zellstoffwechsels soll die Gefäßwand geschädigt werden.

Nach LINKE (54) ist die Kapillärwand - physikalisch betrachtet - ein Gel mit Netz- und Wabenstruktur, das bei normaler Kolloidzusammensetzung des Plasmas von einem Eiweißfilm bedeckt ist. Er glaubt, daß durch starke qualitative und quantitative Änderungen der Plasmaeiweißkörper eine Änderung in der Zusammensetzung und Funktion des die Kapillärwand bedeckenden Eiweißfilms, vor allem in der Porenweite, eintritt, so daß bei Belastung (Druck, Sog, Schlag) nicht nur Flüssigkeit und Eiweiß, sondern auch Erythrocyten durch die Kapillärwand austreten. Er nimmt an, daß eine normale Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper für eine normale Permeabilität der Kapillaren erforderlich ist. Diese Theorie wird gestützt durch Untersuchungen von MARTINI und ENGELKAMP (56), die feststellten, daß Hyperglobulinämien, gleich welcher Ursache, Änderungen der Gefäßpermeabilität hervorrufen können.

Exakte kapillarmikroskopische Untersuchungen von DAVIS und LAWLER (15) bei Purpura Majocchi-Schamberg und Gougerot-Blum zeigen ein Primärstadium mit aneurysmatischer Ausweitung der Schaltstücke der Kapillaren, welche klinisch als roter Punkt imponiert. An dieser Stelle erfolgt später der Blutaustritt und die Ablagerung von Hämosiderin. In fortgeschrittenen Stadien kommt es zur Oblitera-

tion, aber nicht zur Neubildung von Kapillaren, woraus eine Atrophie der Haut resultiert. Bei allen Patienten beobachteten DAVIS und LAWLER (15) einen intravasalen Blutstop (sludge - Phänomen).

Die Dysproteinämie bei der Purpura hyperglobulinaemica bewirkt nach GAUTIER und MAURICE (26) die Ausfällung einer homogenen Masse, einer Vorstufe des Hyalins, welche eventuell eine allgemeine Gefäßschädigung verursacht.

An eine allergische Schädigung der Gefäßwand dachte erstmals MIELKE (57), der die von ihm beobachtete Anschwellung der Gefäßwand in diesem Sinne deutete. WALDENSTRÖM (92) nahm 1954 die Existenz eines endothelspezifischen Antikörpers an, der die Purpura auslöst. GÖLTNER (27) hielt die Purpura hyperglobulinaemica für ein Syndrom, dem eine allergische Reaktion in einem sensibilisierten Organismus zugrunde liegt.

Auch SCHMENGLER und ESSER (75), VANUCCHI und DONI (85) und BOLLIGER (6) denken an eine nur sekundär allergische, dysreaktive Erkrankung der kleineren Gefäße, hervorgerufen durch die Dysproteinämie, welche zu einer Gefäßwandschädigung und nachfolgend - zusammen mit anderen Faktoren (Temperaturwechsel, Muskelarbeit, hydrostatische Momente) - zur Erythrodiapedese führen.

FLEISCHMAJER und Mitarb. (22) glauben, daß die γ -Globuline oder ein hypothetisches Virus an den Erythrocyten haften, sie so zu Auto-Antigenen machen, welche die Bildung von Auto-Antikörpern induzieren. Dieses immunologische Geschehen soll einerseits eine Hämolyse, durch welche sich die häufig bei der Purpura hyperglobulinaemica anzutreffende Anämie erklären liesse, andererseits eine Hämagglutination mit intrakapillärer Thrombose und Purpura hervorgerufen.

Unterstützt werden diese Vorstellungen durch Untersuchungen von WATSON und KRIEGER (94), die durch Zusatz von γ -Globulinen zu Normalseren zeigen konnten, daß von einer γ -Globulinkonzentration von 2 g pro 100 ml Blut an Rh-positive, papainisierte Blutkörperchen häufig agglutiniert werden, rh-negative Blutkörperchen dage-

gen nicht. Es konnte allerdings nicht geklärt werden, welche γ -Globulinfraktion die Agglutination hervorruft.

KORTING und ADAM (45), MÜLLER (60) sowie HOLUBAR u.Mitarb. (36) weisen auf die Ähnlichkeit der Purpura hyperglobulinaemica mit der Purpura Schönlein-Henoch hin. In nahezu der Hälfte der Fälle geht nach MÜLLER (60) die Purpura Schönlein-Henoch mit einer Hypergam-maglobulinämie einher. Der Purpura lägen meist bakterielle Infekte bei bereits vorhandener Allergie gegen Bakterien zu Grunde, die sich histologisch wie bei der Purpura hyperglobulinaemica in einer Perivasculitis ausdrückt.

GOLTZ und GOOD (28), MIESCHER u.Mitarb. (58), MÜLLER (60) und HOLUBAR u.Mitarb. (36) erwähnen ausdrücklich das Vorkommen einer Leukoklasie. Nach MIESCHER u.Mitarb. (58) ist das Vorliegen einer Leukoklasie, wie sie auch der nachstehend beschriebene Fall P.Sch. zeigt, kennzeichnend für eine bakteriell-allergische Purpura. Histologische Hautuntersuchungen von MÜLLER (60) sowie HOLUBAR u. Mitarb. (36) bei Patienten mit Purpura hyperglobulinaemica, welche auf Überempfindlichkeit gegen Coli, Bang und Staphylokokken getestet worden waren, waren identisch mit denen der Purpuraeffloreszenzen. Von MÜLLER (60) wird deshalb die Purpura hyperglobulinaemica als primär chronische Form der Purpura Schönlein-Henoch aufgefaßt.

PHELPS und GEOKAS (65) befaßten sich in einer Arbeit mit Zirkulationsstörungen bei Dysproteinämien. Die Entstehung der Purpura bei der Purpura hyperglobulinaemica führen sie auf Grund der Arbeiten von HENSTELL und FEINSTEIN (33, 34) auf die Fähigkeit von Euglobulinen und Kryoglobulinen zurück, sich mit Prothrombin, Fibrinogen, Faktor V und VII zu verbinden und diese Gerinnungsfaktoren dann auszufällen, so daß eine hämorrhagische Diathese entstünde.

Sjögren-Syndrom und Purpura hyperglobulinaemica

Auffällig ist das häufige Vorliegen einer Purpura hyperglobulinaemica zusammen mit dem Sjögren-Syndrom, bei dem es durch herabgesetzte Drüsensekretion zu einer Keratokonjunctivitis sicca mit

Brennen, Trockenheit und Lichtempfindlichkeit, sowie zu einer Rhino-stomato-laryngo-pharyngitis sicca kommt. Die Drüsen zeigen histologisch eine Eosinophilie der Epithelien, eine lympho-plasmocytäre Infiltration und schließlich Degeneration und Fibrose. Das Sjögren-Syndrom geht in etwa 50 % der Fälle mit einer Hyper- γ -Globulinämie einher (MÜLLER (60)). Die Annahme, daß dem Sjögren-Syndrom ein Auto-Immunisationsvorgang zugrunde liegt, konnte JONES (zitiert nach MÜLLER) durch den Nachweis von Antikörpern gegen Tränen- und Speicheldrüsengewebe festigen. BEIGLBÖCK und HOFF (1) fassen das Sicca-Syndrom als chronische Schönlein-Erkrankung mit Lokalisation am Drüsengewebe auf. Das Auftreten des Sjögren-Syndroms als allergische Erkrankung der Speicheldrüse zusammen mit der Purpura hyperglobulinaemia schließt nach MÜLLER (60) die oben genannte Theorie der Entstehung der Purpura hyperglobulinaemia nicht aus, sondern erhärtet sie vielmehr.

Eigene Beobachtungen

Fall I, P.Sch.

Der Patient, geboren am 3.4.1940, von Beruf Kraftfahrer, leidet seit Februar 1960 an Purpura hyperglobulinaemia. Seine Familienanamnese erscheint unauffällig, insbesondere sind keine Blutkrankheiten oder Gelenkleiden bekannt. Die Eigenanamnese ist hinsichtlich allergischer Erkrankungen oder Infektionskrankheiten leer. 1959 hatte der Patient einen Verkehrsunfall, bei dem er Quetschungen beider Unterschenkel erlitt. Seit Februar 1960 wird das Auftreten roter, "pfenniggroßer Flecken" an beiden Unterschenkeln bemerkt, das sich in ungefähr monatlichen Abständen, ausgelöst durch größere körperliche Anstrengungen, unter Brennen und Schwellung der Unterschenkel wiederholt. Im Sommer 1963 ließen die Beschwerden - nach Angaben des Patienten - während eines Badeaufenthalts an der Nordsee nach, um Anfang September 1963 erneut und verstärkt

einzusetzen.

Der damals in der Universitäts-Hautklinik Bonn erhobene klinische Befund war bis auf einige frische und zahlreiche ältere Purpura-effloreszenzen an den Beinen sowie einer Varicosis der unteren Extremitäten unauffällig. BKS stark beschleunigt. Leichte normochrome Anämie. Gesamteiweiß 9,4 g%, γ -Globulin 43,8 %.

Am 23.9.1963 wurde Herr P.Sch. in der Medizinischen Universitäts-Klinik Bonn untersucht. Ernährungs- und Allgemeinzustand gut. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Die Zahnreihe im Unterkiefer lückenhaft. Die Tonsillen, besonders links, stark zerklüftet. Supraclaviculär ließen sich beiderseits mehrere indolente, gut verschiebliche erbsgroße Lymphknoten tasten. Ähnliche Lymphknoten fanden sich in der rechten Axilla. Herz und Lungen waren klinisch und röntgenologisch unauffällig. Blutdruck 140/80 mm Hg nach Riva-Rocci. Die Leber konnte bei tiefer Inspiration 1 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens getastet werden. Die Milz überragte den linken Rippenbogen um 1½ Querfinger. An den Unterschenkeln und Füßen fanden sich bräunliche, linsen- bis pfenniggroße, z.Teil konfluierende Maculae und braune Pigmentationen.

Laboruntersuchungen: BKS 75/110 mm nach Westergren, Hämoglobin 14,5 g%, Erythrocyten 4,88 Millionen, Leukocyten 6000 /mm³, im Differentialblutbild 4,5 % Stabkernige, 66,0 % Segmentkernige, 1,5 % Basophile, 2 % Eosinophile, 16,5 % Lymphocyten, 5,5 % Monocyten. Thrombocyten 245 000, Retikuloocyten 20 0/00. Die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen (Physiologisches Institut der Universität Bonn, Prof. Dr. EGLI) ergaben lediglich für den Faktor V mit 54 % deutlich und für den Faktor VII mit 72 % leicht verminderte Aktivitäten. Das Thrombelastogramm zeigte keine Abweichungen von der Norm. Prothrombin (isoliert) 120 %, Blutungszeit 0'38", Gerinnungszeit 1'50" Beginn, 7'36" komplett.

Das Sternalmark war zellarm, die Erythropoese stark verringert. Die harnpflichtigen Substanzen im Serum waren nicht vermehrt. Urinuntersuchungen und Nierenfunktionsprüfung mit Hilfe der Clearance-Methode ergaben normale Werte. Serumlabilitätsproben: Weltmann-Band 10.Röhrchen, Thymoltest dreifach positiv, Takata 40 mg%, Bi-

lirubin 0,2 mg% (indirekt).

Gesamteiweiß 8,4 g%. Papierelektrophorese: Albumin 3,7 g% (43,5 rel.%), α_1 -Globulin 0,7 g% (9,0 %), α_2 -Globulin 0,6 g% (7,7 %), β -Globulin 0,8 g% (9,0 %) und γ -Globulin 2,6 g% (30,8 %) mit einer breitbasigen Zacke. Die Sedimentationsanalyse mit der Ultrazentrifuge ergab keine Vermehrung der Makroglobuline (Dr.LICHIUS, Mediz. Univ.Klinik, Köln). Auch immunelektrophoretisch ließen sich keine Paraproteine nachweisen. Kryoglobuline konnten nicht, Kälteagglutinine bis zu einer Serumverdünnung von 1:8 nachgewiesen werden.

Die histologische Untersuchung eines Leberpunktatzylinders zeigte einen regelrechten Läppchenaufbau. Die periportalten Felder waren geringgradig fibrös verbreitert, jedoch nicht entzündlich-zellig infiltriert. Die Eiweißreaktion war negativ. Insgesamt liegen keine Zeichen für Umbauvorgänge vor (Prof.HAMPERL, Pathologisches Institut Bonn).

Histologischer Befund eines Hautstückchens mit Purpuraeffloreszenzen: "Unter einer im wesentlichen normalen, vielleicht etwas verschmälerten Epidermis im oberen Corium zahlreiche Gefäße mit bis zum Gefäßverschluß reichenden Wandveränderungen. Mäßige perivaskuläre, aus Lymphocyten, Leukocyten, Kernfragmenten (Leukocytoklase) zusammengesetzte Infiltrate. In der Umgebung vieler Gefäße Extravasate von Erythrocyten und Hämosiderinablagerung"(Univ.Hautklinik Bonn, Prof. VELTMAN).

Da die Purpuraschübe bereits nach Einhalten von Bettruhe nicht mehr auftraten, erschien keinerlei Therapie notwendig.

Nach der Entlassung wurde in einem auswärtigen Krankenhaus eine Tonsillektomie durchgeführt. Weiterhin erfolgte eine Gebißsanierung. Ein Anfang Mai 1964 auftretender Purpuraschub, der auch die Unterarme befiel, veranlaßte eine neue Einweisung in die Universitäts-Hautklinik Bonn, in der sich der Patient vom 5.5. bis zum 22.5.1964 aufhielt. Nun war die BKS mit 46/75 mm nach Westergren erheblich erhöht, Blutbild, Urin und klassische Lues-Seroreaktionen waren unauffällig. Dagegen wurde ein weiterer Anstieg des γ -Globulins auf 43,8 rel.% bei einem Gesamteiweiß von 9,4 g% festge-

stellt. Eine Corticosteroidbehandlung (10 Tage lang 8 Tabletten Decortilen á 5 mg/die, 5 Tage lang 6 Tabl./die) beeinflussten das Krankheitsbild nicht. Neue Purpuraschübe traten völlig regellos auf.

Vom 23.5. bis zum 1.6.1964 befand sich Herr Sch. erneut in stationärer Behandlung der Medizinischen Universitätsklinik Bonn. Die klinische Untersuchung zeigte an beiden Unterarmen, Unter- und Oberschenkeln und auf den Bauchdecken linsen- bis pfenniggroße, z.T. konfluierende, bläulich-rote Maculae, ferner auf dem Rücken eine starke Akne. Im linken Kieferwinkel war ein bohngroßer, derber Lymphknoten tastbar. Die Leber überragte den rechten Rippenbogen um $\frac{1}{2}$ Querfinger, die Milz war nicht tastbar. Laboruntersuchungen: BKS 31/57 mm nach Westergren, Hämoglobin 17,3 g%, Erythrocyten 4,46 Millionen, Leukocyten $6100/\text{mm}^3$ bei unauffälligem Differentialblutbild. Takata 50 mg%, Thymoltest 19,4. Bence-Jones-Probe negativ.

Gesamteiweiß 9,3 g%, Albumin 4,2 g%, γ -Globulin 3,4 g% (36,5 %). Die Purpura klang auch diesmal unter Bettruhe ohne therapeutische Maßnahmen schnell ab.

Die nach der Entlassung des Patienten nahezu wöchentlich auftretenden Purpuraschübe waren jedoch von solch heftigen Schmerzen in den Unterschenkeln begleitet, daß der Patient arbeitsunfähig wurde. Vom 24.9. bis zum 12.11.1964 wiederum Aufenthalt in der Medizinischen Universitätsklinik Bonn. Der Patient befand sich bei der Aufnahme in mäßigem Allgemeinzustand. Die dunkelbraun verfärbten Unterschenkel waren dicht, die distalen Oberschenkelanteile spärlich von kleinen, teilweise hochroten, teilweise bräunlichen Purpuraeffloreszenzen bedeckt. Vereinzelte Petechien fanden sich am ganzen Körper. Axillar und inguinal konnten vergrößerte Lymphknoten getastet werden. Leber und Milz waren nicht verbreitert. Laborbefunde: BKS 55/85 mm nach Westergren, Hämoglobin 13,2 g%, Erythrocyten 4,64 Millionen, Leukocyten $5600/\text{mm}^3$. Takata 40 mg%. Gesamteiweiß 8,5 g%, Albumin 3,97 g% (46,8 %), γ -Globulin 3,18 g% (37,6 %). In der Immunelektrophorese war eine deutliche Vermehrung des γ_2 -Globulins erkennbar, Paraproteine ließen sich nicht nachweisen.

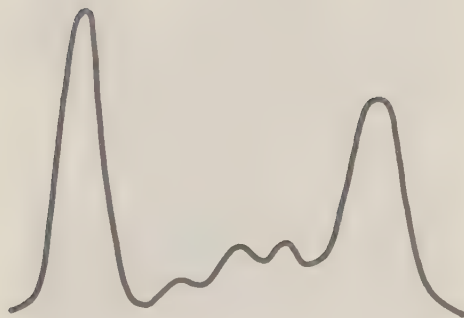


Abb.2: Papierelektrophorese des Patienten P.Sch.
vom 2.10.1964



Abb.3: Immunelektrophorese des Patienten P.Sch.
vom 2.10.1964, oben Patientenserum,
unten Kontrollserum

Eine erneute Probeexcision aus einem frischen Purpuraherd der Haut zeigte in der Dermis um einzelne, zumeist capilläre Gefäße entzündlich-zellige Infiltrationen, vorwiegend von Rundzellen. An den kleinen Arterien und Arteriolen fehlten entzündliche Veränderungen. Der Befund entsprach einer leichten chronischen Entzündung mit perivaskulären Infiltrationen (Prof.Dr. GROPP, Pathologisches Institut der Universität Bonn).



Abb.4: Purpura der Unterschenkelstreckseiten des Patienten P.Sch. vom 24.9.1964

Wegen der immer größer werdenden Beschwerden, welche die Purpuraschübe begleiteten und den Patienten arbeitsunfähig werden ließen, wurde versucht, angeregt durch eine Arbeit von WEISS und DEMIS 1963, in der über den Therapieerfolg bei einem Patienten mit Purpura hyperglobulinaemica durch Medikation von Thioguanin berichtet wird, Herrn Sch. mit Cyclophosphamid (Endoxan (R)) zu behandeln. Thioguanin war aus dem Handel gezogen worden, jedoch 6-Mercaptopurine, wie Cyclophosphamid erwiesen sich im klinischen Gebrauch als praktisch identisch.

Der Patient wurde über 32 Tage mit steigenden Dosen von Cyclophosphamid bis zu einer Gesamtdosis von 10,1 g bei einer maxima-

len Tagesdosis von 800 mg unter gleichzeitiger Therapie mit 15 - 30 mg Decortin/die behandelt. Unter dieser Behandlung trat der letzte Purpuraschub am 20.10.1964 auf. Das Serumeiweiß verminderte sich - wie aus Tabelle 1 und Abb.6 ersichtlich, in denen alle wichtigen Befunde vom Beginn der Beobachtung an eingetragen sind - deutlich. Der Patient wurde mit der Anweisung täglich 2 Drag. Cyclophosphamid = 100 mg und 10 mg Decortin einzunehmen, entlassen.

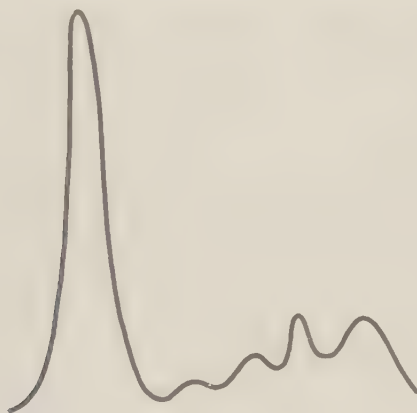


Abb.5: Papierelektrophorese des Patienten P.Sch.
vom 18.1.1965

Die ambulante Behandlung wurde bis zum 22.2.1965, an dem mit einem Gesamteiweiß von 8,0 g und einem γ -Globulin von 1,69 g (21,1 %) praktisch normale Werte festgestellt wurden, durchgeführt. Zu dieser Zeit konnte Herr Sch. wieder seinen Beruf nachgehen, d.h. einen 4 t Lastwagen fahren und die Be- und Entladung desselben ausführen, ohne daß hierdurch ein neuer Purpuraschub ausgelöst wurde.

Im Mai 1965 hatte Herr Sch. einen Arbeitsunfall, bei dem er sich eine Quetschung des rechten Fußes zuzog. Vom 20.5. bis 2.7.1965 Aufenthalt in der Medizinischen Universitätsklinik Bonn wegen

eines erneuten Purpuraschubs, der auch die Arme miteinbezog. Papirelektrophorese: Gesamteiweiß 9,0 g%, Albumin 3,73 g%, γ -Globulin 3,5 g%.

Nach diesem Purpuraschub war der Patient für 1 Jahr beschwerdefrei und voll arbeitsfähig. Erst im April 1966 traten unter Brennen und Schmerzen wieder Blutungen an den Unterschenkeln und Füßen auf. Beim Bücken und Heben schwerer Lasten kam es zeitweise zu Nasenbluten.

Die klinische Untersuchung ergab außer der Purpura keinen krankhaften Befund, insbesondere waren keine Lymphknotenschwellungen feststellbar, Leber und Milz waren nicht tastbar vergrößert. Laborbefunde: BKS 63/109 mm, Hämoglobin 13,5 g%, Erythrocyten 4,1 Millionen, Thrombocyten 140 000, Retikulocyten 60 ‰, Leukocyten 6500/mm³ bei unauffälligem Differentialblutbild. Sternalpunktat: zellreiches Mark. Leberbiopsie: normaler trabekulärer Aufbau. Keine Zeichen von Cholestase, Umbau oder Nekrose. In einzelnen Leberzellen Lipofuscinpigment (Pathologisches Institut der Universität Bonn, Prof.Dr. HAMPERL). Serumelektrophorese: Gesamteiweiß 11,0 g%, Albumin 40,8 rel.% = 4,5 g%, γ -Globulin 38,9 rel.% = 4,26 g%. In der Immunelektrophorese erwies sich die γ -Globulinfraktion als ein immunologisch nicht abnormes γ_2 -Globulin (γ_2 - γ). Herr Sch. wurde erneut mit Cyclophosphamid in einer Gesamtdosis von 10,0 g und Einzeldosen von je 800 mg i.v. (jeden 2.Tag bis zum 3.6.1966) behandelt. Anschließend nahm der Patient bis September 1966 jeden Tag 100 mg Endoxan per os. Hierdurch konnte das Gesamteiweiß auf 9,0 g% und das γ -Globulin auf 3,51 g% = 39,0 rel.% reduziert werden und Herr Sch. wurde erneut beschwerdefrei. In den vergangenen 8 1/2 Monaten sind keine weiteren Schübe aufgetreten.

Tabelle 1

Datum	Gesamt- eiweiß %	Albumine	Globuline			γ	Purpura	Therapie
			α_1	α_2	β			
23. 9.63	8,4	3,7	0,1	0,6	0,8	2,6	alle 3-8 Tg.	keine
5. 5.64	9,4					43,8 rel. %	"	"
14. 5.64	9,3	4,2	0,29	0,61	0,8	3,4	"	"
26. 9.64	8,5	3,97	0,24	0,47	0,64	3,18	Schub	"
2.10.64	10,0	3,96	0,44	0,92	0,9	3,78		"
6.10.64	9,8	3,86	0,50	0,78	0,98	3,86	Schub	Endoxan in steil- genden Dosen bis max. 800 mg/die i.v.
14.10.64	10,5	3,64	0,71	1,03	1,01	4,11		"
16.10.64	9,5	3,5	0,45	0,94	0,87	3,74		"
19.10.64	9,5	3,45	0,45	0,83	1,01	3,76		"
21.10.64	9,3	4,26	0,31	0,77	0,72	3,24		"
23.10.64	9,5	4,35	0,24	0,76	0,73	3,37		"
26.10.64	8,0	3,87	0,27	0,44	0,69	2,73		"
28.10.64	8,5	4,03	0,25	0,51	0,66	3,05		"
30.10.64	8,0	3,39	0,4	0,62	0,77	2,82		"
2.11.64	8,2	3,48	0,43	0,58	0,83	2,88		Gesamt-Dosis 10 g 100 mg/die per os
10.11.64	8,8	3,93	0,41	0,58	0,91	2,97		"
15. 1.65	9,5	4,75	0,29	0,69	0,78	2,99		"
17. 2.65	9,0	3,78	0,5	0,76	0,84	3,12		"
22. 2.65	8,5	4,32	0,26	0,47	0,65	2,8		-----
30. 3.65	9,8	4,75	0,32	0,74	0,74	3,29		keine

Datum	Gesamt- eiweiß %	albumine	Globuline				Purpura	Therapie
			α_1	α_2	β	γ		
27. 6.65	10,5	4,42	0,45	0,66	0,97	4,00	Schub	keine
1. 7.65	9,0	3,73	0,32	0,62	0,77	3,56		"
23. 8.65	10,0	4,14	0,39	0,82	0,73	3,92		"
27. 9.65	9,8	3,98	0,46	0,62	0,83	3,91		"
4. 4.66	11,0	4,5	0,42	0,94	0,88	4,26		"
27. 4.66	10,5	4,13	0,51	0,78	0,87	4,21	Schub	Endoxan i.v. bis max.800 mg/die
11. 5.66	9,8	4,15	0,36	0,61	0,91	3,77		"
17. 5.66	9,5	4,26	0,34	0,55	0,72	3,63		"
20. 5.66	11,0	4,42	0,36	0,67	0,92	4,63		"
2. 6.66	9,0	3,82	0,37	0,55	0,75	3,51		Gesamt-Dosis 10 g
24. 6.66	9,3	4,38	0,32	0,62	0,6	3,38		100 mg pro die
5. 8.66	9,5	4,14	0,26	0,54	0,91	3,65		"
12. 9.66	9,3	4,24	0,34	0,64	0,82	3,26		"
25.11.66	10,0	4,02	0,41	0,66	0,98	3,93		-----

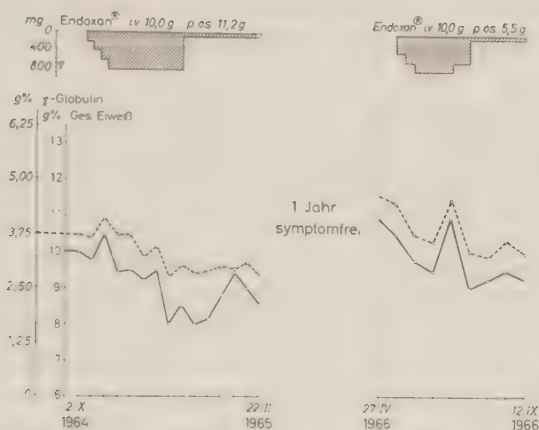


Abb.6: Gesamteiweiß- und γ -Globulin-Werte des Patienten P.Sch. unter der Behandlung mit Cyclophosphamid (Endoxan (R))

Chromosomenuntersuchung bei Purpura hyperglobulinaemica

1963 berichteten ELVES und ISRAELS (19) über 3 Patienten mit Dysproteinämien, bei denen zusätzlich zum diploiden Chromosomensatz ein abnorm großes, akrozentrisches Chromosom gefunden wurde. Einer dieser Patienten litt seit 3 Jahren an rezidivierender Purpura. Das Serumglobulin betrug 5,2 g%; seine Natur konnte nicht näher abgeklärt werden. In der Besprechung der Beziehung: Gendefekt - Serumweißanomalie diskutierten ELVES und ISRAELS zwei Möglichkeiten:

1. das abnorme Chromosom und die Hyperproteinämie stehen in keinem Zusammenhang,
2. das abnorme Chromosom induziert die Fähigkeit zu abnormer Globulinproduktion.

SIEBNER führt 1965 aus der Literatur 20 Fälle mit Dys- und Dysproteinämien auf, bei denen Chromosomenuntersuchungen vorgenommen wurden. Bei diesen Untersuchungen (10 Makroglobulinämien, 6 Myelo-

me, 2 Paraproteinämien unklarer Ursache, 1 myeloische Leukämie) fand man in 18 Fällen Chromosomenveränderungen. Bei der Makroglobulinämie wurde 8 mal ein großes Extrachromosom der Gruppe A gefunden.

Diese Beobachtungen waren der Anlaß, auch bei Herrn Sch. eine cyto-genetische Untersuchung vornehmen zu lassen und zwar zu einem Zeitpunkt (Oktober 1963), zu dem die endgültige Diagnose einer Purpura hyperglobulinaemica noch nicht feststand und eine Makroglobulinämie diskutiert wurde. Bei dem Patienten wurde jedoch ein völlig normaler Chromosomenbefund sowohl der peripheren Lymphocyten als auch des myelo-erythrocytären Systems festgestellt (Prof. Dr. GROPP, Pathologisches Institut der Universität Bonn). Es wäre zu diskutieren, ob der Nachweis eines normalen Chromosomenbildes bei Purpura hyperglobulinaemica als weiteres diagnostisches Hilfsmittel zur Differentialdiagnose von Purpura hyperglobulinaemica und Makroglobulinämie bzw. anderer Paraproteinämien herangezogen werden kann.

Bestimmung des γ -Globulins mit Hilfe der Zinksulfat-Methode nach KUNKEL:

Im Papierelektrophoresediagramm werden die einzelnen Eiweißfraktionen durch die Gauss'sche Verteilungskurve oder Glockenkurve, die von Hand gezeichnet wird, voneinander getrennt. Diese Gauss-Kurve stellt oft eine Summation verschiedener Proteine dar. Häufig verbergen sich, besonders in den γ - und β -Fraktionen, eine große Anzahl von Unterfraktionen, die mit der papierelektrophoretischen Methode nicht getrennt werden können.

Um eine solche Superposition anderer Fraktionen auch in die γ -Fraktion auszuschließen und den in der Diagnostik der Purpura hyperglobulinaemica so wichtigen γ -Globulin-Wert auch durch eine andere, nicht auf der Wanderungsfähigkeit der Proteine im elektrischen Feld beruhenden Methode zu eruieren, wurde der γ -Globulin-gehalt der Seren des Patienten P.Sch. zusätzlich mit der Zinksulfatmethode nach KUNKEL (48) bestimmt.

Diese Methode bedient sich der Tatsache, daß aus Serumverdünnungen mit Schwermetallsalzen verschiedene Proteinfractionen proportional der Konzentration des benutzten Metalls ausfällbar sind. Auf empirischer Basis wurde von KUNKEL (48) diejenige Metallsalzkonzentration ermittelt, die im Präcipitat bei elektrophoretischer Analyse fast ausschließlich γ -Globuline erkennen läßt. In diesen Untersuchungen wurde der Effekt der Lösung von Schwermetallsalzen durch geringe pH- und Ionenverschiebungen geändert. Dabei ergab sich die beste Differenzierung eines Normalserums und eines Serums mit erhöhtem γ -Globulinwert bei einem pH von 6,5 bis 7,5 und einer möglichst geringen Ionenverschiebung. Mit CuSO_4 und ZnSO_4 erzielte er die gleichen Ergebnisse. Jedoch war die ZnSO_4 -Lösung vorzuziehen, da eine solche mit Barbitursäure gepuffert werden kann, während eine CuSO_4 -Lösung mit Barbitursäure ein Präcipitat ergibt.

Herstellung des Zinksulfatpufferreagens pH 7,5

24 mg $\text{ZnSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ + 280 mg Veronal + 210 mg Veronalnatrium werden in Aqua dest. gelöst und auf 1000 ml ergänzt.

Durchführung der Reaktion

0,05 ml Blutserum und 3,0 ml Zinksulfatpufferreagens werden durch Umschütteln gut gemischt. Nach 30 Minuten Stehenlassen wird erneut aufgeschüttelt und die entstandene Trübung in einem Spektrophotometer bei 650 m μ gemessen. Die Umrechnung der so gewonnenen Extinktionskoeffizienten in turbidimetrische Einheiten (TE) erfolgt nach dem von KUNKEL, AHRENS und EISENMENGER (49) angegebenen Verfahren durch Vergleich mit einer Bariumsulfat-Eichkurve:

3,0 ml BaCl_2 (1,15 g $\text{BaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ in 100 ml Aqua dest.) werden in einer volumetrischen Flasche mit n/5 H_2SO_4 bis zu 100 ml verdünnt. Die bei 650 m μ im Spektrophotometer abgelesene Trübung der entstandenen BaSO_4 -Lösung entspricht 20 turbidimetrischen Einheiten. Durch Variieren der BaCl_2 -Menge können die verschiedenen Lösungen für die Eichkurve hergestellt werden (KONITZER u. FAPER (44)):

1,5 ml BaCl_2 -Lösung auf 100 ml mit n/5 H_2SO_4 = 10 TE
6,0 ml BaCl_2 -Lösung auf 100 ml mit n/5 H_2SO_4 = 40 TE

Die turbidimetrischen Einheiten (TE) normaler Seren betragen nach KUNKEL (49) 2 bis 8 TE.

Diese, besonders in den USA wegen ihrer schnellen Durchführbarkeit häufig angewandte Methode der γ -Globulinbestimmung wurde in zahlreichen Arbeiten auf ihre Brauchbarkeit (SCHMID (77)). ihre Abweichung von den papierelektrophoretisch gewonnenen Werten (DE LA HUERGA u.Mitarb. (38), KONITZER u.FABER (44)) und ihre besonderen Reaktionsbedingungen untersucht (BÜNTE u.KIMBEL (11)).

KONITZER und FABER (44) konnten bei der Zinksulfatreaktion in 100 Untersuchungen eine eindeutige γ -Globulinspezifität ohne Mitreaktion anderer Proteine nachweisen. Von einer gewissen γ -Globulinkonzentration ab (etwa 3 g%) bemerkte er eine lineare Korrelation zwischen Trübungsintensität und γ -Globulinkonzentration. Geringe Abweichungen ergaben sich durch Temperaturunterschiede.

Eigene Untersuchungsergebnisse:

Fünfzehn Seren von Herrn Sch., die aus der Zeit vom 2.10.1964 bis zum 30.3.1965 stammten, in der der Patient zum ersten Mal mit Cyclophosphamid behandelt wurde, wurden in der oben beschriebenen Weise mit dem Zinksulfat-Pufferreagens vermischt und die entstandene Trübung an einem Beckmann-Spektrophotometer bei 650 m μ abgelesen. Die gefundenen Extinktionskoeffizienten wurden in turbidimetrische Einheiten (TE) umgerechnet.

Tabelle 2 Vergleich der mit der Zinksulfatmethode nach KUNKEL bestimmten γ -Globulin-Werte mit den papierelektrophoretisch gewonnenen Angaben

Datum	Extinktion	TE	Elektrophoresewert (γ -Globulin) in g%
2.10.64	0,693	23	3,78
14.10.64	0,707	23,5	4,11
16.10.64	0,678	22,6	3,74
19.10.64	0,700	23,4	3,76
21.10.64	0,597	19,8	3,24
23.10.64	0,545	18,0	3,37
26.10.64	0,513	17,0	2,73
28.10.64	0,583	19,4	3,05
30.10.64	0,547	18,2	2,82
2.11.64	0,556	18,8	2,88
10.11.64	0,585	19,6	2,97
15. 1.65	0,564	18,9	2,99
2. 2.65	0,556	19,5	3,24
17. 2.65	0,606	20,2	3,12
30. 3.65	0,650	21,6	3,29

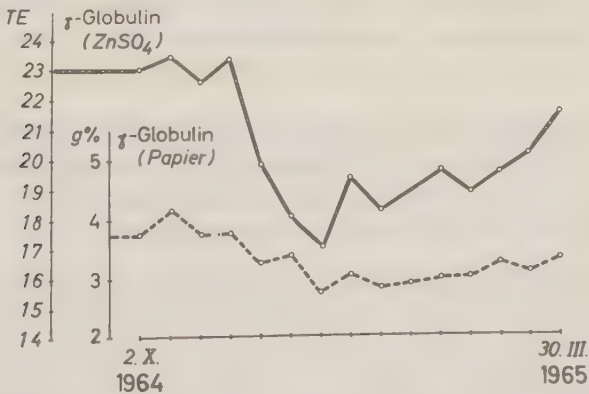


Abb.7: Graphische Darstellung der Werte der Tabelle 2

Zusammenfassung:

Es wurde von einem 26 Jahre alten Patienten berichtet, der seit 1960 an Purpura hyperglobulinaemica leidet. Purpuraschübe traten unter Brennen und Schmerzen an den Beinen, z.T. auch an den Armen auf. Die γ -Globulinwerte betrugen bis maximal 4,11 g% bei einem Gesamteiweiß von 10,5 g%.

Durch Therapie mit Cyclophosphamid (10 mg/kg Körpergewicht in einer Gesamtdosierung von je 10,0 g) wurde zweimal eine Remission erzielt mit Senkung der γ -Globulinwerte und Sistieren der Purpuraschübe für 1½ Jahre bzw. 9 Monate.

Die γ -Globulinwerte wurden außer mit Hilfe der Papierelektrophorese durch die Zinksulfatmethode nach KUNKEL (49) bestimmt.

Fall II, H.H.

Die Patientin H.H., geboren am 22.7.1907, von Beruf Hausfrau, ist seit 1964 an Purpura hyperglobulinaemica erkrankt. Familienanamnese: Eine Schwester starb an Pankreascarcinom. Die übrigen Geschwister und zwei Söhne der Patientin sind gesund. Eigenanamnese: 1940 Gesichtsröse, anschließend Nierenbeckenentzündung, Lungen- und Rippenfellentzündung. 1946 Strumaoperation, 1959 Kieferhöhlenoperation und operative Beseitigung einer Nasen-Septumdeviation. 1960 Unterleibsoperation wegen Metrorrhagien.

Vor etwa 10 Jahren Oberbauchkolik und Erbrechen nach Genuß einer fettreichen Mahlzeit. Seit 1959 verspürte Frau H. häufiger ein "Druckgefühl" im rechten Oberbauch. Röntgenologisch wurde damals eine chronische Cholecystitis diagnostiziert.

Im Dezember 1964 traten erstmals Schwellung und "blutrote Verfärbung" beider Unterschenkel und Füße auf. Gleichzeitig bestand Druckgefühl im rechten Oberbauch. Es kam nun - zunächst alle 4 Wochen, ab Anfang des Jahres 1966 alle 8 bis 14 Tage - zu neuen Purpuraschüben an den Unterschenkeln, die von Fieber, leichtem Schüttelfrost und Müdigkeit eingeleitet wurden. Das Druckgefühl

im rechten Oberbauch bestand nahezu ständig, verstärkte sich jedoch zu Beginn der Purpuraschübe. Gleichzeitig bemerkte die Patientin häufig Nasenbluten. Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Gewichtsabnahme stellten sich ein.

Im März 1966 wurde die Patientin im Krankenhaus Montabaur drei Wochen stationär behandelt. Wegen einer sehr auffälligen Elektrophorese wurde Serum der Patientin zur Immunelektrophorese an die Medizinische Universitätsklinik Bonn eingesandt; hier ließen sich atypische und vermehrte γ_2 -Präcipitate nachweisen. Deshalb wurde Frau H. in die Medizinische Universitätsklinik Bonn überwiesen, wo sie vom 12.5.1966 bis zum 27.7.1966 in stationärer Behandlung stand.

Bei der Aufnahme befand sich die Patientin in reduziertem Allgemeinzustand. Ikterus und Ödeme waren nicht vorhanden. Lunge und Herz boten klinisch und röntgenologisch einen unauffälligen Befund. Das Elektrokardiogramm zeigte bei Sinusrhythmus und Indifferenz- bis Steiltyp deutliche Störungen der Erregungsrückbildung, besonders in den Ableitungen $V_4 - V_6$. Der Blutdruck betrug 120/85 mm Hg. Im weichen Abdomen war die konsistenzvermehrte Leber 3 Querfinger verbreitert, die Milz ließ sich nicht ganz eindeutig am linken Rippenbogen tasten. An beiden Unterschenkeln und Füßen waren zahlreiche frische Hautblutungen und zum Teil konfluierende Pigmentflecke sichtbar. Die Haut in diesem Bereich war nicht trophisch verändert.

Laboruntersuchungen: BKS 73/103 mm nach Westergren, Hämoglobin 12,9 g%, Erythrocyten 3,7 Millionen, Färbeindex 1,08, Leukocyten $3800/\text{mm}^3$ mit relativer Lymphocytose (34 %), Thrombocyten 85000, Blutungszeit 2'25", Gerinnungszeit 3'59" bis 4'35". Gerinnungsfaktoren: leicht verminderte Aktivität des Prothrombins mit 52 %, des Faktors V mit 66 % und des Antithrombins, sowie deutliche Einschränkung des Faktors VII mit 38 % und der Thrombuselastizität. Bilirubin im Serum 1,7 mg% (indirekt), Thymol 15,8 E. Takata 40 mg%. Transaminasen: SGOT 91 IE, SGPT 36 IE, SLDH 186 IE. Cholinesterase 181 Min., alkalische Phosphatase 5,1 HE, Fettsäureester 265 mg%, β -Lipoproteide 2,1 E, Serumdiastase 64 E, Serum-

eisen 137 $\gamma\%$ und Serumkupfer 95 $\gamma\%$. Bromsulfaleinprobe 43 % Retention nach 45 Minuten.

Der eiweiß- und zuckerfreie Urin enthielt im Sediment Leukocyten. Kulturell wuchsen spärlich Escherischia coli. Die Werte der harnpflichtigen Substanzen lagen im Normbereich. Die Nierenfunktionsprüfung mit Clearance-Methoden ergab eine normale Glomerulusinfiltration von 93 ml/min bei deutlich eingeschränkter Nierendurchblutung von 297 ml/min.

Die röntgenologischen Untersuchungen des Schädels, der Wirbelsäule und der Beckenknochen erbrachten keinen Anhalt für Osteolysen. Im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule wurde eine Osteoporose festgestellt.

Bei einem Gesamteiweiß von 12,3 g% ergab die Papierelektrophorese des Serums einen Albuminwert von 4,37 g% = 35,5 rel.% und einen γ -Globulinwert von 6,16 g% = 50,1 rel.% mit hoher, schmalbasiger Zacke. Immunelektrophoretisch ließ sich eine ausgeprägte Vermehrung aller drei γ -Globulinfraktionen nachweisen, wobei γ_2 -Globulin atypisch reagierte. Die Ultrazentrifugenuntersuchung des Serums ergab folgende Werte: Albumin 52 %, Globulin 45 %, M-Komponente 3,4 % (Prof.Dr. MEYERHOFF, Institut für Physikalische Chemie, Mainz).

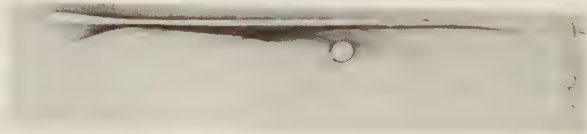


Abb.8: Immunelektrophorese der Patientin H.H.
vom 13.5.1966

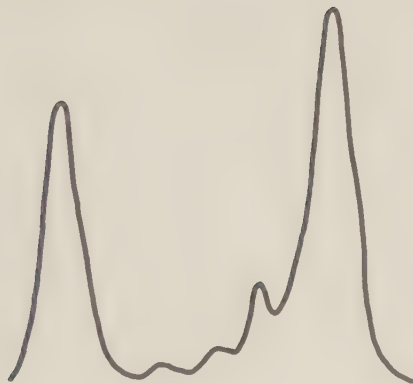


Abb.9: Papierelektrophorese der Patientin H.H.
vom 13.5.1966

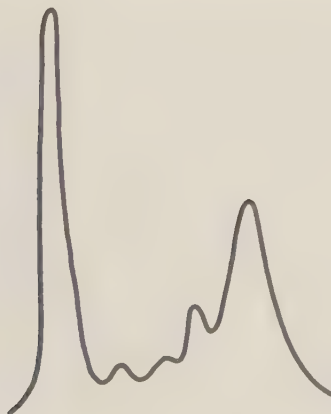


Abb.10: Papierelektrophorese der Patientin H.H.
vom 21.7.1966

Nach der Entlassung nahm Frau H. täglich 150 mg Imuran per os und gab bei ambulanten Kontrolluntersuchungen an, bis März 1967 beschwerdefrei gewesen zu sein. Daraufhin habe sie von sich aus zwei Wochen lang kein Azothiaprין genommen, jedoch hätten sich sofort wieder Purpurablutungen eingestellt.

Tabelle 3 Zusammenstellung der Serumeiweißwerte der Patientin H.H.

Datum	Gesamt-eiweiß g%	Albu- mine g%	Globuline				Therapie
			α_1 g%	α_2 g%	β g%	γ g%	
13. 5.66	12,3	4,37	0,37	0,50	0,90	6,16	100 mg Imuran(R)
20. 6.66	10,5	3,8	0,33	0,51	1,09	4,77	
11. 7.66	8,2	3,54	0,26	0,34	0,69	3,37	200 mg "
21. 7.66	7,3	3,33	0,32	0,33	0,71	2,61	150 mg "
31. 8.66	9,0	4,3	0,36	0,43	0,87	3,04	"
29.11.66	9,8	3,96	0,38	0,45	0,9	4,11	"

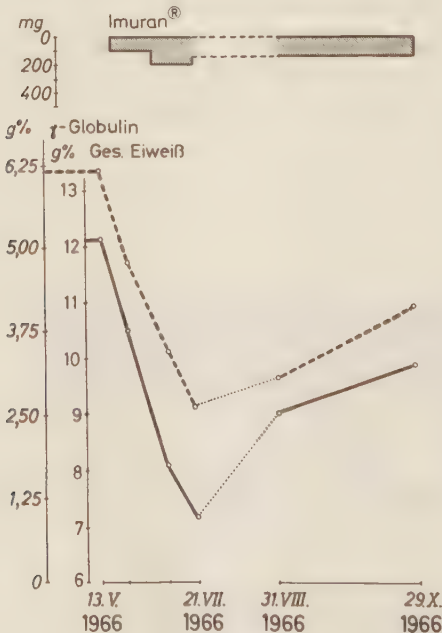


Abb.11

Darstellung der Gesamt-Eiweiß-Werte und der γ -Globulin-Konzentrationen im Serum der Patientin H.H. nach der Behandlung mit Azothiaprין (Imuran)

Zusammenfassung:

Eine 59 Jahre alte Patientin leidet seit Dezember 1964 an Purpura der Unterschenkel, die von einem Anschwellen derselben begleitet sind. Gleichzeitig besteht ein Druckgefühl im Oberbauch. Die Serumelektrophorese ergibt eine deutliche Erhöhung der γ -Globuline mit 6,16 g% = 50,1 rel.% bei einem Gesamteiweiß von 12,3 g%. Immunelektrophoretisch wird eine ausgeprägte Vermehrung aller drei γ -Globulinfraktionen mit atypisch reagierendem γ_2 -Globulin nachgewiesen. Ultrazentrifugenuntersuchungen des Serums ergeben keine Erhöhung der M-Komponente.

Unter der Therapie mit Azothiaprin (R) normalisiert sich das Serumweißbild. Es treten anschließend im Verlauf einer 1/2-jährigen Nachbeobachtungszeit keine Purpurablutungen mehr auf.

Diskussion

Die formale Pathogenese der Purpura hyperglobulinaemica ist bisher nicht sicher erklärt. Von einer Reihe von Autoren (MIELKE (57), WALDENSTRÖM (92), GÖLTNER (27), SCHMENGLER u. ESSER (73), VANUCCHI u. DONI (85), BOLLIGER (6) FLEISCHMAJER u. Mitarb. (22), KORTING u. ADAM (45), MÜLLER (60), HOLUBAR u. Mitarb. (36)) wurde die Auffassung vertreten, daß eine Antigen-Antikörperreaktion im Kapillarbereich Ursache der Purpura wäre. Eine Sensibilisierung gegen ein bekanntes Antigen wurde nur in zwei Fällen (MÜLLER (60), HOLUBAR u. Mitarb. (36)) als Allergie gegen Coli, Bang und Streptokokken nachgewiesen. Die Hypothese der lokalen allergischen Reaktion muß durch weitere Befunde erhärtet werden, wenn sie auch in Zukunft aufrechterhalten werden soll. Eine symptomatische Purpura hyperglobulinaemica gibt es bei folgenden Krankheiten:

Sjögren-Syndrom, Mikulicz-Syndrom, Lebercirrhose, Tuberkulose, Morbus Boeck, rheumatische Arthritis, Akrocyanose, Endocarditis, Plasmocytom, Retikulumzellsarkom, Epidermolysis bullosa heredita-

ria.

Es ist wichtig, als ein gemeinsames Prinzip der idiopathischen Purpura hyperglobulinaemica und der verschiedenen symptomatischen Formen die Dysproteinaemie mit Hyperproteinämie und Hyperglobulinämie festzustellen. Die Natur der Grundkrankheit erweist sich als so verschiedenartig, daß wahrscheinlich nur die quantitative Erhöhung der γ -Globuline beim Zustandekommen der Purpura und nicht etwa besondere strukturelle Eigenschaften der γ -Globuline - z.B. spezifische Immunglobuline - eine Rolle spielen.

Die Entstehung der Purpura bei Hyperglobulinämie ist in einer Arbeitshypothese von PHELPS u. GEOKAS (65) in dem Sinne zu erklären versucht worden, daß in den Kapillaren eine unspezifische Proteinaggregation zwischen γ -Globulinen einerseits und plasmatischen Gerinnungsfaktoren andererseits eintreten könnte, wobei insbesondere das Prothrombin, das Fibrinogen und die Faktoren V und VII aggregiert werden könnten. Dadurch wäre eine Störung der Kapillarpermeabilität und eine lokale Blutungsbereitschaft zu erklären. Wenn diese Arbeitshypothese zutrifft, müßte eine Herabsetzung des γ -Globulingehaltes im Blutplasma geeignet sein, das Auftreten der Purpura zu verhindern.

Bei den beiden von uns beobachteten Fällen wurde festgestellt, daß während der Behandlung mit Cyclophosphamid (Endoxan ^(R)) und Azothiaprין (Imuran ^(R)) nach einer Latenzzeit von ca. 2 bis 4 Wochen Dauer eine Senkung der γ -Globuline und gleichzeitig ein Sistieren der Purpura eintrat. Diese Befunde können mit von PHELPS und GEOKAS (65) geäußerten Vorstellungen in Übereinstimmung gebracht werden. Es erscheint bemerkenswert, daß hiermit eine symptomatische Therapie der Purpura hyperglobulinaemica WALDENSTRÖM möglich ist. Es wird im Einzelfall zu prüfen sein, inwieweit bei dieser Erkrankung eine Langzeittherapie mit Cytostatica vertretbar ist.

Zusammenfassung

Nach einer Beschreibung der Symptomatologie, Diagnostik und Differentialdiagnose der Purpura hyperglobulinaemica werden die in der gesamten Literatur beschriebenen Fälle von Purpura hyperglobulinaemica ausgewertet. Von den 83 aufgeführten Erkrankungen handelt es sich bei 15 nicht um eine Purpura hyperglobulinaemica, bei 26 Fällen um eine idiopathische und bei 42 um eine symptomatische Form der Purpura hyperglobulinaemica. Das Durchschnittsalter liegt bei 40 Jahren mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (84 %). Histologische Untersuchungen von Sternalmark, Milz, Leber und Lymphknoten lassen kein typisches und einheitliches Bild erkennen. In 16 Fällen wurde histologisch eine Perivasculitis gefunden.

Zur Therapie finden sich im Schrifttum folgende Hinweise (bei der großen Seltenheit der Erkrankung kann jeder Autor nur über Einzelbeobachtungen berichten. Eine vergleichende Therapie etwa mit der Bildung von Kollektiven war daher bisher nicht möglich):

Ohne Wirkung sind Cortison und seine Abkömmlinge (VANUCCHI u.DONI (85), KAY u.ROBERTSON (41), SYMON u.Mitarb. (81), PATAKFALVI u.LENARD (63) und MÜHLBERG (59)). WALDENSTRÖM (89) berichtet über Besserung nach Milzexstirpation, BIRCH u.Mitarb.(4) nach Thymektomie. Als medikamentös erfolgreich erwiesen sich Chloroquin (MÜLLER (60)) und Thioguanin (WEISS u.Mitarb.(97)).

Die anschließende Erörterung der Pathogenese der Purpura hyperglobulinaemica deutet die zuerst von vielen Autoren vertretene Ansicht einer lokalen Antigen-Antikörperreaktion an. Daneben existiert die Theorie einer lokalen Aggregatbildung zwischen den vermehrt auftretenden γ -Globulinen und den Blutplasma-Gerinnungsfaktoren.

Im zweiten Teil folgt die Beschreibung zweier eigener Fälle von Purpura hyperglobulinaemica. Fall I, der seit 6 Jahren an dieser Erkrankung leidet, wurde in zwei Intervallen mit Cyclophosphamid bis zu einer Gesamtdosis von jeweils 10,0 g behandelt. Danach kam es jeweils zu einer Symptommfreiheit von 13 bzw. 9 Monaten. Chromosomenuntersuchungen des Patienten zeigten einen normalen Status

der peripheren Leukocyten und des myelopoetischen Systems. Die γ -Globuline wurden außer auf papierelektrophoretischem Wege auch mit Hilfe der Zinksulfatmethode nach KUNKEL bestimmt.

Fall II, seit 2 Jahren an Purpura hyperglobulinaemica erkrankt, zeigte immunoelektrophoretisch neben einer ausgeprägten Vermehrung aller 3 γ -Globulinfraktionen ein atypisch reagierendes γ_2 -Globulin. Die Patientin wurde mit 100, 150 und 200 mg/die Azothiaprin per os behandelt, woraufhin sich das Serumeiweißbild besserte und in einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit keine Purpura mehr auftrat.

Herrn Privatdozent Dr. R o s s danke ich für die Über-
lassung des Themas und die freundliche Unterstützung
bei der Durchführung der Arbeit und den Untersuchungen,
Herrn Professor Dr. H e y m e r für die Übernahme
des Korreferates.

Literaturverzeichnis

Die Abkürzungen der Zeitschriftentitel entsprechen den Vorschlägen der Periodica medica, 4.Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1952.

1. BEIGLBÖCK, W., HOFF, H.: Über das Sjögren-Syndrom.
Dtsch.med.Wschr. 7, 42 (1952)
2. BENDER, F., GERLACH, U.: Zur Kenntnis der Purpura hyperglobulinaemia.
Hautarzt 456 (1955)
3. BERTHOUD, E., FALLET, G., SCHEIDEGGER, J.-J.: Le purpura hyperglobulinemique de Waldenström.
Sem.hôp. 2135 (1956)
4. BIRCH, C.A., COOKE, K., DREW, C.E., DONDON, D.R., MACKENZIE, D.H., MILNE, R.: Hyperglobulinemic purpura due to a thymic tumor.
Lancet I, 693 (1964)
5. BLUME, H.G., LIEBESKIND, H.: Recidivierende Purpura bei Kryoglobulinaemie.
Dtsch.med.Wschr. 85, 377 (1960)
6. BOLLIGER, A.: Purpura hyperglobulinaemia bei Lebercirrhose.
Schweiz.med.Wschr. 88, 1158 (1958)
7. v.BOROVICZENY, K.G., LUKITS, E., BENZUR, G.: Zwei Krankheitsbilder: Makroglobulinämie und Purpura hyperglobulinaemia Waldenström.
Medizinische 161 (1958)
8. v.BOROVICZENY, K.G.: Vergitterung von Silberfasern in hämatologischen Präparaten. Befunde bei Plasmocytom, Makroglobulinämien und Purpura hyperglobulinaemia.
Acta haemat. 21, 65 (1959)
9. BOUSSER, J., CHRISTOL, D., ZITTOUN, R.: Purpura hyperglobulinemique de Waldenström et syndrome de Sjögren-Gougerot.
Sem.hôp. 37, 2531 (1961)
10. BRUNS, G.: Morphologische Milzbefunde bei der Purpura hyperglobulinaemia (Waldenström).
Klin.Wschr. 169 (1953)
11. BÜNTE, H., KIMBEL, K.H.: Die Reaktionsbedingungen der Thymol-

und Zinksulfatprobe.
Z.klin.Med. 153, 338 (1955)

12. CHAPUIS, J.L., SIMON, M.,
DECHELOTE, R.: Un cas de Purpura hyperglobulinemi-
que, Etude clinique et biologique.
Presse méd. 22, 837 (1960)
13. CLAUSSEN, F.: Über einen Fall von Purpura hyperglo-
bulinaemica.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 58, 607 (1952)
14. CURTZ, F.R.: Uskr.Laeger, 108, 340 (1946)
15. DAVIS, M.J., LAWLER, J.: Capillary alterations in pigmented
purpuric disease of the skin.
A.M.A.Arch.Derm.Syph. 78, 723 (1958)
16. DÖRKEN, H.: Primäre und sekundäre Purpura hyper-
globulinaemica.
Acta haemat. 10, 340 (1953)
17. DÖRKEN, H.: Die Purpura hyperglobulinaemica und
ihre Zuordnung.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 60, 761 (1954)
18. EHLERS, G., HEINZE, H.: Zur Symptomatologie und Pathogenese
der Purpura hyperglobulinaemica Wal-
denström.
Derm.Wschr. 145, 428 (1962)
19. ELVES, M.V., ISRAELS, M.: Chromosomes and Serumproteins: a lin-
ked abnormality.
Brit.med.J.: 1024 (1963)
20. ESSER, H.: Über seltene Befunde beim Plasmocytom
(Beitrag zur Purpura hyperglobulinae-
mica).
Zschr.klin.Med. 146, 535 (1950)
21. FABIANI, F., JOLI, G.: Considerazioni su alcuni nuovi casi
di iperglobulinemia.
Policlinico, Sez.Prat. 52, 1257 (1957)
22. FLEISCHMAJER, R., REIN,
Ch., PASCHER, F.,
SIMS, Ch.: Purpura of idiopathic hyperglobuline-
mia. Waldenströms purpura hyperglobu-
linemica.
Arch.Dermat.Syph. 76, 575 (1957)
23. FOGL, D.H.: Sjögren Syndrome with benign purpura
hyperglobulinemica.
N.Engl.J.Med. 26, 81 (1959)
24. FRANKLIN, E.C.: The role of the basic fraction of γ -
Globulins in flocculation tests.
Clin.chim.act. 4, 259 (1959)

25. FRIESE, G., LINKE A.: Beitrag zur Ätiologie des Sjögren-Syndroms.
Dtsch.med.Wschr. 98o (195o)
26. GAUTIER, A., MAURICE, P.A.: Purpura hyperglobulinemique de Waldenström et maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.
Schweiz.med.Wschr. 83, 111o (1953)
27. GÖLTNER, E.: Betrachtungen zur Purpura hyperglobulinaemica.
Derm.Wschr. 143, 485 (1961)
28. GOLTZ, R.W., GOOD, R.A.: Benign hyperglobulinemic purpura. Relation to Mikulicz's disease, sicca syndrome and epidermolysis bullosa dystrophica.
Arch.Derm.Syph. 83, 26 (1961)
29. GUNZ, F.W.: Benign cryoglobulinemic purpura.
Brit.J.Haemat. 2, 95 (1956)
30. HABICH, L., HÄSSIG, R.: zitiert nach WUHRMANN
31. HAENSCH, R.: Purpura hyperglobulinaemica und andere Hyperglobulinämien mit hämorrhagischer Diathese.
Hautarzt 5, 241 (1954)
32. HAMBRICK, G.W.jr.: Dysproteinemic purpura of the hypergammaglobulinemic type. Clinical features and differential diagnosis.
Arch.Dermat.Syph. 77, 23 (1958)
33. HENSTELL, H.H., FEINSTEIN, M.: Interference of abnormal plasma proteins with the clotting mechanism.
Amer.J.Med. 22, 381 (1957)
34. // New theory of the interference in clotting mechanism by abnormal proteins.
Science 123, 1118 (1956)
35. HENSON, J.B., GORHAM, J.R., LEADER, R.W., WAGNER, B.M.: Experimental hypergammaglobulinemia in mink.
J.exper.Med. 116, 357 (1962)
36. HOLUBAR, K., LECHNER, K., PFLEGER, L.: Zur Pathogenese der Purpura hyperglobulinaemica.
Hautarzt 15, 112 (1964)
37. HORSTER, J.A.: Purpura hyperglobulinaemica (morphologische Besonderheiten und pathogenetische Untersuchungen).
Acta haemat. 4, 2o1 (195o)

38. DE LA HUERGA, J., POPPER, H., FRANKLIN, M., ROUTH, J. J.: Comparison of the results of γ -Globulin and zinc sulfate turbidity test with the electrophoretic determination of γ -Globulins. J. Lab. clin. Med. 35, 466 (1950)
39. HUMERFELT, S.: Purpura hyperglobulinaemia. Nord. med. 34, 1101 (1947)
40. JÜRGENS, R.: Verteilung der Eiweißkörper im Blute bei hämorrhagischen Diathesen. Dtsch. Arch. klin. Med. 171, 378 (1931)
41. KAY, H. E., ROBERTSON, K.: Benign hyperglobulinemic purpura. J. Path. Bact. 70, 543 (1955)
42. KEINING, E., BRAUN-FALCO, O.: Dermatologie und Venerologie. Lehmann Verlag, München, 1961
43. KLESER, R., ACHENBACH, W., EICH, R.: Über das Verhalten der Gerinnungsfaktoren bei Lebercirrhose, Plasmocytom, Makroglobulinämie, Retikulosen, Retothelsarkom und Purpura hyperglobulinaemia. Dtsch. Arch. klin. Med. 206, 59 (1959)
44. KONITZER, K., FABER, S.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über den γ -Globulinnachweis mit der Zinksulfattrübungsaktion. Z. ges. inn. Med. 10, 845 (1955)
45. KORTING, G. W., ADAM, W.: Purpura Schoenlein und Lebercirrhose in ihrer Abgrenzung von der Purpura hyperglobulinaemia. Dermat. Wschr. 131, 121 (1955)
46. KORTING, G. W., BREHM, G.: Purpura hyperglobulinaemia mit positivem Coombs Test. Arch. klin. exper. Dermat. 202, 449 (1956)
47. KUHN, E., KOHN, R.: Über die Purpura hyperglobulinaemia und erworbene hämolytische Anämie beim gleichen Patienten. Schweiz. med. Wschr. 93, 1538 (1963)
48. KUNKEL, H. G.: Estimations of alterations of serum γ -globulin by a turbidimetric technique. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 66, 217 (1947)
49. KUNKEL, H. G., AHRENS, E. H., EISENMENGER, W. J.: Application of turbidimetric methods for estimation of γ -globulin and total lipid to the study of patients with liver disease.

Gastroenterology II, 499 (1948)

50. LATVALHATI, J.,
HALONEN, P.: Purpura hyperglobulinaemica.
Ann.med.intern.ferm. 41, 91 (1952)
51. LAURIN, J.G., BEAUREGARD,
J.M., PROVOST, G.: Waldenströms purpura hyperglobuline-
mica associated with makroglobulins.
Canad.Med.Ass.J. 76, 296 (1957)
52. LERNER, A.B., WATSON, C.: Studies of Cryoglobulins. Unusual
purpura associated with the presence
of a high concentration of cryoglobu-
lin (cold precipitable serumglobulin)
Amer.J.med.Sc. 214, 410 (1947)
53. LINDEBOOM, G.A.: Purpura hyperglobulinaemica.
Dermatologica 96, 337 (1948)
54. LINKE, A.: Primäre und sekundäre Dysproteinämie
mit Purpura und Raynaud-Syndrom.
Arch.Dermat.Syph. 191, 123 (1950)
55. LIPKIN, G.: Purpura hyperglobulinaemica.
A.M.A.Arch.Derm. 81, 527 (1960)
56. MARTINI, G.A.,
ENGELKAMP, H.: Kapillarschäden durch Dysproteinämie
und ihre Behandlung durch Rutin.
Dtsch.med.Wschr. 26, 833 (1952)
57. MIELKE, H.G.: Purpura hyperglobulinaemica (Walden-
ström).
Ärztl.Wschr. 241 (1953)
58. MIESCHER, P., REYMOND, A.,
RITTER, O.: Schweiz.med.Wschr. 799 (1956)
59. MÜHLBERG, H.: Purpura hyperglobulinaemica (Walden-
ström).
Zschr.ges.inn.Med. 17, 145 (1962)
60. MÜLLER, R.: Über die Purpura hyperglobulinaemica
Waldenström.
Z.klin.Med. 155, 359 (1958)
61. NÖDL, F.: Purpura bei essentieller Kryoglobu-
linämie.
Arch.klin.exp.Derm. 210, 76 (1960)
62. OBERSTE-LEHN, H.: Ein Fall von Purpura hyperglobulinae-
mica unter dem Bilde der Schamberg-
schen Erkrankung.
Z.Hautkrkh. 7, 204 (1949)
63. PATAKALVI, A.,
LENARD, E.G.: Purpura hyperglobulinaemica bei rheu-
matoider Arthritis und Lebercirrhose.

- Z.ges.inn.Med. 16, 695 (1961)
64. PETERSEN, O.: Hyperglobulinemic purpura.
Nord.Med. 59, 562 (1958)
65. PHELPS, J.R., GEOKAS, M.: Circulatory problems in dysproteinemia.
Med.Clin.N.Amer. 47, 353 (1963)
66. PRIBILLA, W.: Purpura Schoenlein-Henoch.
Ärztl.Wschr. 1044 (1951)
67. QUATRIN, N., DINI, E.,
PICCOLI, P.: On the differential diagnosis and
pathogenesis of the purpuras with
hypergammaglobulinemia or macroglobulinemia.
Acta med.Scand. 156, 25 (1956)
68. ROGERS, W.R., WELCH, J.D.: Purpura hyperglobulinemica determining
in multiple myeloma.
Arch.Int.Med. 100, 478 (1957)
69. ROSENGVAIG, S., JOSEPHSON, H.M., SHAPIRO, C.,
TEXIDER, T.: Purpura hyperglobulinemica, report
of a case.
Arch.Int.Med. 99, 913 (1957)
70. ROSSI, R., PADOVAN, D.: Porpora iperglobulinemica: idiopatica
o pre-mielomatosa?
Policlinico, Sez.Prat. 70, 1257 (1963)
71. RUVIDIC, R., MILANKOVIC, P., BUDIMIR, M.: Contribution à l'étude du purpura
hyperglobulinémique de Walenström.
Sang 29, 599 (1958)
72. SCHÖNLEIN, J.L.: Allgemeine und spezielle Pathologie
und Therapie.
3.Aufl., Bd.2, Herisau, 1837
73. SCHMENGLER, F.E., ESSER, H.: Zur Pathogenese der Purpura hyper-
globulinaemica.
Klin.Wschr. 30 (1952)
74. SEIDEN, G.E., KRAMER, M.: Idiopathic benign hyperglobulinemic
purpura.
N.Y.State.J.Med. 58, 3848 (1958)
75. SEIDEN, G.E., WURZEL, H.: Idiopathic benign hyperglobulinemic
purpura.
New Engl.J.Med. 255, 170 (1956)
76. SEPPALA, P., KOSKINEN, P.: Purpura hyperglobulinemica. Report
of a case.
Ann.med.intern.Fenniae, 50, 95 (1961)
77. SCHMID, R.: The zinc turbidity test and its cli-

- nical application.
J.Laborat.Clin.Med. 36, 52 (1950)
78. SIEBNER, H., SPENGLER, G.A., Chromosomenanomalien bei Paraproteinämien.
BÜTLER, R., HENI, F.,
RIVA, G.: Schweiz.med.Wschr. 95, 1767 (1965)
 79. SIEMS, C.H., RAUSCH-STROOMANN, J.G.: Sjögren-Syndrom und Purpura hyperglobulinaemica.
Ärztl.Wschr. 647 (1955)
 80. STRAUSS, W.G.: Purpura hyperglobulinemica of Waldenström. Report of a case and review of the literature.
New Engl.J.Med. 260, 857 (1959)
 81. SYMON, W.E., ROHN, R.J., BOND, W.H.: Some observations on hyperglobulinemic purpura (Waldenström's Syndrome).
Amer.J.Med.Sci. 234, 160 (1957)
 82. SZAMOSI, J., OSTOVICS, M., BACKHAUSZ, R.: Hyperglobulinemic purpura associated with splenomegalic cirrhoses in childhood. Contribution to the pathogenesis of the disease.
Acta paed.Acad.Sci.hung. 1, 179 (1960)
 83. TAYLOR, F., BATTLE, I.D.: Benign hyperglobulinemic purpura: case report.
Ann.Int.Med. 40, 350 (1954)
 84. TISELIUS, A.: Nova acta regiae societatis scientiarum. Upsaliensis, Ser.IV, vol.7, fasc.11, 1 (1930)
 85. VANUCCHI, V., DONI, A.: Su di alcune manifestazioni mikroangiopatiche in Protidoplasmapathie. A proposito di un caso di Porpora iperglobulinemica.
Riv.crit.Clin.med. 54, 349 (1954)
 86. WALDENSTRÖM, J.: Kliniska metoder för påvisande av hyperproteinämi och deras praktiska värde för diagnostiken.
Nord.med. 51, 2288 (1943)
 87. WALDENSTRÖM, J.: Zwei interessante Syndrome mit Hyperglobulinämie.
Schweiz.med.Wschr. 78, 927 (1948)
 88. WALDENSTRÖM, J., PEDERSEN, K.O., HARBDE, N. und SONCK, C.E.: Ultracentrifugation, electrophoresis and viscosimetry of serum proteins.- Lymphogranuloma venerum.
Acta med.scand. 141, 195 (1951)

89. WALDENSTRÖM, J.: Three new case of purpura hyperglobulinemica. A study in longlasting benign increase in serumglobulin. Acta med.scand. 142, Suppl.266, 9, 31 (1952)
90. WALDENSTRÖM, J.: Purpura hyperglobulinaemica und verwandte Zustände. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 58,557 (1952)
91. WALDENSTRÖM, J.: Die klinischen Aspekte der Dysproteïnämien. Münch.Med.Wschr. 1406 (1954)
92. WALDENSTRÖM, J.: Pathological globulins and protein synthesis. Exp.Med.S. 12, 187 (1954)
93. WALDENSTRÖM, J.,
WINDBLAD, St.: Some observation on the relationship of certain serological reactions in various diseases with hypergammaglobulinemia (preliminary reports). Acta rheumat.scand. 4, 3 (1958)
94. WATSON, D., KRIEGER, V.: Hypergammaglobulinemia and the detection of Rhesusantibodies using papain-treated red cells. Vox sang 7, 251 (1962)
95. WEINREICH, J.: Die diagnostische und klinische Abgrenzung von Makroglobulinämie und Purpura hyperglobulinaemica. Münch.Med.Wschr. 1488 (1955)
96. WEISE, J.: Sekundäre Purpura hyperglobulinaemica Waldenström mit akuter Polyarthritits als Grundkrankheit. Acta haemat. 15, 23 (1956)
97. WEISS, H.J., DEMIS, M.L.,
ELGART, M.L., BROWN, C.S.,
CROSBY, W.H.: Treatment of two cases of hyperglobulinemic purpura with thioguanine. New Engl.J.Med. 268, 753 (1963)
98. WILSON, S.J., BOLINGER,
SLINKER, B.J.: The elektrophoretic pattern of serum proteins in Purpura hyperglobulinemica Waldenström. Proc.Centr.Soc.Clin.Res. 27, 139, (1954)
99. WILSON, S.J., BOLINGER: Hyperglobulinemic purpura, report of 14 cases fulfilling Waldenström's criteria. J.Kansas Med.Soc. 58, 166 (1957)
100. WINTER, M., RÅK, K.: Über die hyperglobulinämischen Pur-

- puraformen.
Acta med.Acad.Sci.hung. 12, 137
(1958)
101. WOLLHEIM,L.: in: Handbuch der inneren Medizin,
Springer, 4.Aufl.,Band V.
102. WORTH,G.,SCHMIDT,H.: Kasuistischer Beitrag zum Syndrom
der Purpura hyperglobulinaemica.
Münch.Med.Wschr. 2369 (1952)
103. WUHRMANN,F.: Einige aktuelle klinische Probleme
aus der Humoralpathologie.
Bull.Schweiz.Akad.med.Wiss. 10, 180
(1954)
104. WUHRMANN,F.,MÄRKI,H.H.: Dysproteinämien und Paraproteinämien.
4.Aufl. Verlag Schwabe, Basel, 1963
105. WUHRMANN,F., WUNDERLY,
Ch., de NIDOLA,P.: Über Bluteiweißuntersuchungen bei
200 Krankheitsfällen von γ -Hyperglo-
bulinämie und ihre klinische Bedeu-
tung.
Z.klin.Med. 147, 73 (1950)
106. ZLOTNICK,A.,KARSHAI,A.: The bone marrow of patients with hy-
pergammaglobulinemia of differential
etiologies.
Israel med.J. 20, 1 (1961)

L e b e n s l a u f

Am 10.6.1942 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Dr. Paul W e c z e r e k und seiner Ehefrau Maria, geb. Hartmann, in Mönchengladbach geboren. Ich besuchte die Volksschule in Bonn-Poppelsdorf und von Ostern 1952 bis zur Reifeprüfung am 10.3.1961 die Liebfrauenschule Bonn. Im Sommersemester 1961 begann ich mein Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und bestand dort am 9.3.1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 11.10.1963 die ärztliche Vorprüfung. Während des klinischen Studiums hörte ich im Wintersemester 1963/64 in Freiburg, im Sommersemester 1964 in Wien und während der übrigen Semester in Bonn. Mein Studium beendete ich mit der Ablegung des Staatsexamens am 9.2.1967 in Bonn.

